

Ludwig Engstler

NIEDRIG DOSIERTE
THROMBOLYTISCHE THERAPIE
MIT STREPTOKINASE UND UROKINASE
NACH DER KATHETERMETHODE -
GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE
ANALYSEN UND VERGLEICHENDE
UNTERSUCHUNGEN
ZUR HOCH DOSIERTEN SYSTEMISCHEN
ANWENDUNG

Diss. München
1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554012_0010

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROFESSOR DR. N. ZÖLLNER

NIEDRIG DOSIERTE THROMBOLYTISCHE THERAPIE MIT STREPTO-
KINASE UND UROKINASE NACH DER KATHETERMETHODE -
GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE ANALYSEN UND VERGLEICHENDE
UNTERSUCHUNGEN ZUR HOCH DOSIERTEN SYSTEMISCHEN ANWENDUNG

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

LUDWIG ENGSTLER

AUS

EGGENTHAL/KREIS OSTALLGÄU

MÜNCHEN 1983

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Professor Dr. H. Hess

Mitberichterstatter: Professor Dr. N. Zöllner

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen
Prüfung: 6. Oktober 1983

Sehr geehrte Eltern

Sehr geehrte Eltern, ich bin sehr dankbar für die Unterstützung, die Sie mir in der letzten Zeit geleistet haben. Ich habe viel gelernt und bin stolz auf meine Leistungen. Ich hoffe, Sie sind stolz auf mich.

Ich habe viel Spaß an der Schule gefunden und bin sehr glücklich, dass ich hier sein darf. Ich hoffe, Sie sind auch glücklich und gesund.

Ich habe viel Spaß an der Schule gefunden und bin sehr glücklich, dass ich hier sein darf. Ich hoffe, Sie sind auch glücklich und gesund.

Ich habe viel Spaß an der Schule gefunden und bin sehr glücklich, dass ich hier sein darf. Ich hoffe, Sie sind auch glücklich und gesund.

Meinen lieben Eltern
in tiefer Dankbarkeit

Mein Dank gilt:

Herrn Professor Dr. H. Hess, der die Schirmherrschaft dieser Arbeit übernommen hat. Seine freundliche und entgegenkommende Art und die stete Bereitschaft zu Anregung und Kritik waren mir eine wertvolle Hilfe.

Herrn Dr. H. Rath, der mich bei dieser Arbeit vom experimentellen Teil bis zur Auswertung der Ergebnisse sehr unterstützt hat.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen Frl. R. Sturm und Frl. C. Stiehler, die mir bei den Gerinnungsanalysen zahlreiche Hilfestellungen gaben

und meiner Cousine A. Ried, die mir bei der schriftlichen Abfassung der Arbeit sehr behilflich war.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Theoretischer Teil

I. EINLEITUNG	
1. Geschichtliches zur Anwendung von Streptokinase und Urokinase	1
2. Ziel der Arbeit	3
II. PHYSIOLOGIE UND BIOCHEMIE DER GERINNUNG	
1. Plasmatische Vorgänge	4
1.1 Extrinsic system	4
1.2 Intrinsic system	5
2. Hemmkörper der Blutgerinnung	6
III. GRUNDLAGEN DER THROMBOLYTISCHEN THERAPIE	
1. Physiologie und Biochemie der Fibrinolyse ...	8
2. Streptokinase	9
2.1 Beschreibung der Substanz	9
2.2 Aktivierungsmechanismus	10
3. Urokinase	11
3.1 Beschreibung der Substanz	11
3.2 Aktivierungsmechanismus	11
4. Vergleich zwischen Streptokinase und Urokinase	12
IV. THROMBOLYTISCHE THERAPIE	
1. Mechanismus der Thrombolyse	13
2. Systemische Lyse	14
2.1 Anwendung und Dosierung	14
2.2 Indikationen	15
2.3 Kontraindikationen	18
2.4 Nebenwirkungen und Komplikationen	19
3. Katheterlyse (lokale Lyse)	20
3.1 Die perkutane, transluminale Rekanalisation mit der Kathetermethode	20
3.2 Die lokale Thrombolyse mit der Kathetermethode	20
3.3 Indikationen	21
3.4 Kontraindikationen	21

Experimenteller Teil

I. VERWENDETE MATERIALIEN UND GERÄTE	23
II. KATHETERLYSE (LOKALE LYSE)	
1. Beschreibung der Methodik	25
2. Blutentnahme	27
3. Gerinnungsbestimmungen	27
3.1 Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ)	27
3.2 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	28
3.3 Thrombinzeit (PTZ)	29
3.4 Fibrinogenspiegel	30
3.4.1 Gravimetrische Methode nach Gram	30
3.4.2 Methode nach CLAUSS	31
3.4.3 Lasernephelometrische Methode	32
III. SYSTEMISCHE LYSE	
1. Beschreibung der Methodik	34
2. Blutentnahme	34
3. Gerinnungsbestimmungen	34
IV. ERGEBNISSE	
1. Katheterlyse mit Streptokinase	38
1.1 Verhalten der Gerinnungsparameter	38
1.1.1 Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ)	38
1.1.2 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	41
1.1.3 Thrombinzeit (PTZ)	42
1.1.4 Fibrinogenspiegel	45
1.1.4 a Gravimetrische Methode	45
1.1.4 b Methode nach CLAUSS	47
1.1.4 c Lasernephelometrische Methode	50
1.1.4 d Vergleich der drei Methoden zur Fibrinogenbestimmung	51
1.2 Korrelation zur verwendeten Dosis	53
1.3 Korrelation zum Streptokinase-Resistenz- test (SKRT)	55
1.4 Korrelation zum Alter der Patienten	58

2.	Katheterlyse mit Urokinase	61
2.1	Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ)	61
2.2	Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	63
2.3	Thrombinzeit (PTZ)	64
2.4	Fibrinogenspiegel	66
2.4.1	Gravimetrische Methode	66
2.4.2	Methode nach CLAUSS	68
2.4.3	Lasernephelometrische Methode	69
3.	Systemische Lyse mit Streptokinase	71
3.1	Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ)	71
3.2	Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	73
3.3	Thrombinzeit (PTZ)	76
3.4	Fibrinogenspiegel	78
3.4.1	Gravimetrische Methode	78
3.4.2	Methode nach CLAUSS	81
3.4.3	Lasernephelometrische Methode	83

V. DISKUSSION

1.	Katheterlyse mit Streptokinase	86
1.1	Verhalten der Gerinnungsparameter	86
1.2	Korrelationen	87
2.	Katheterlyse mit Urokinase	89
3.	Systemische Lyse mit Streptokinase	90
4.	Vergleich zwischen Katheterlyse und systemischer Lyse	91

VI. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	94
--	----

VII. LITERATURVERZEICHNIS	96
---------------------------	----

THEORETISCHER TEIL

I. EINLEITUNG

1. Geschichtliches zur Anwendung von Streptokinase und Urokinase

Der Vorschlag, fibrinolytische Substanzen zur Auflösung von Thromben im Organismus zu verwenden, ist eine recht einfache Idee (5). Nach der tierexperimentellen Erprobung wurde 1959 die Anwendung erstmals am Menschen durchgeführt. Diese Applikation des aktiven Prinzips von Streptokokkenextrakten ins Blut war jedoch erst nach jahrelanger mühsamer Reinigung möglich geworden (34). Johnson und Mc Carty (33) konnten durch ihre Versuche zeigen, daß akute embolische und thrombotische arterielle Verschlüsse durch eine Behandlung mit Streptokinase aufgelöst werden können.

Eine Unzahl von Literatur sammelte sich an, die sich mit der Anwendung von Streptokinase in mannigfaltigen Situationen befaßte. Streptokinase wurde in vielen klinischen Fällen erprobt, z. B. bei ausgedehnter tiefer Venenthrombose, lebensbedrohlicher Lungenembolie oder bei peripherer arterieller Verschußkrankheit (58).

Aufgrund der klinischen Erfahrungen der ersten Jahre dieser Therapie glaubte man, daß Verschlüsse, die älter als 5 Tage sind, einer thrombolytischen Therapie nicht mehr zugänglich seien (28). Rossolleck (47) und später Gottlob und Mitarbeiter (20, 29) konnten in vitro zeigen, daß operativ gewonnene ältere menschliche Thromben durchaus noch einer Lyse mit Streptokinase zugänglich sind. Schoop und Mitarbeiter (53,54,55)



und gleichzeitig mit ihnen Ehringer und Fischer (14) haben dann über die ersten erfolgreichen Spätlysen von Extremitätenarterienverschlüssen mit Streptokinase berichtet. Die weiteren klinischen Erfahrungen ergaben, daß intraarterielle Gerinnsel umso länger einer Spätlyse zugänglich sind, je weiter das Lumen ist, das sie einengen oder verschließen (28).

Trotz der Erfolge von Streptokinase waren zahlreiche Nachteile nicht von der Hand zu weisen. Da sich die Streptokinase u. a. als ein sehr potentes Antigen erwies, wurde die Suche nach einem körpereigenen, nicht antigenwirksamen Aktivator des fibrinolytischen Enzymsystems vorangetrieben (58). Urokinase im menschlichen Urin war unabhängig voneinander von Williams (1951), Astrup und Sterndorff (1952) und Sobel et al. (1952) entdeckt worden (58). Studien mit hochgereinigter und standardisierter Urokinase waren sehr ermutigend (58), so daß sich die Möglichkeit ergab, die zahlreichen Probleme der Streptokinaseanwendung (vor allem Antigenität und Pyrogenität) mit Urokinase zu umgehen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es jedoch schwierig zu zeigen, ob Urokinase - abgesehen von der fehlenden Antigenität und dem Fehlen bestimmter unerwünschter Nebenwirkungen - Vorteile gegenüber Streptokinase besitzt (58). Unglücklicherweise ist die Anwendung von Urokinase durch die enorm hohen Kosten und die begrenzte Verfügbarkeit im Vergleich zur Streptokinase eingeschränkt. Großtechnologische Verfahren (z. B. mit Gewebekulturen) könnten dazu beitragen, die bessere Erforschung und breitere therapeutische Anwendung von Urokinase zu gewährleisten (58).

2. Ziel der Arbeit

Die hoch dosierte systemische thrombolytische Therapie mit Streptokinase bzw. Urokinase bedeutet immer einen massiven Eingriff in das haemostaseologische Gleichgewicht mit einem entsprechenden Blutungsrisiko. In Anlehnung an die Katheterdilatationstechnik von Dotter (siehe Theoret. Teil IV.3.1) entstanden zahlreiche Methoden der niedrig dosierten lokalen thrombolytischen Behandlung mit fibrinolytisch wirksamen Substanzen, meist als Alternative in der Therapie der arteriellen Verschlußkrankheit (9, 15, 28, 37, 39, 40, 59, 66). Rentrop und Mitarbeiter (45) konnten kürzlich zeigen, daß mit Streptokinase über Koronarkatheter (mit Gesamtdosen von 25000 bis 140000 E) beim frischen Herzinfarkt das verschlossene Infarktgefäß wiedereröffnet und eine subtotale Stenose erweitert werden kann. Gestützt auf die Ergebnisse von Rentrop brachten Hess und Mitarbeiter eine modifizierte Methode der lokalen Thrombolyse (Katheterlyse) vor allem bei langstreckigen Beinarterienverschlüssen zur Anwendung (siehe Experiment. Teil II.2).

Im Gegensatz zur systemischen thrombolytischen Therapie (mehrere Millionen Einheiten Streptokinase) werden bei der Katheterlyse nur geringe Mengen von Streptokinase bzw. Urokinase verwendet (im Bereich von 100000 E). In welchem Maße die Gerinnungsphysiologie durch diese niedrig dosierte fibrinolytische Therapie beeinflußt wird, soll im Rahmen meiner Arbeit untersucht werden. Folgende Punkte werden erörtert:

- Verhalten der wichtigsten Gerinnungsparameter (Thromboplastinzeit nach Quick, Partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit und Fibrinogen) bei lokaler Thrombolyse mit Streptokinase und Urokinase
- Untersuchung verschiedener Faktoren (verwendete Dosis, Höhe des Streptokinase-Resistenz-Titers, Alter der Patienten) auf ihre Wirkung als Einflußgrößen
- Vergleiche zur hoch dosierten systemischen Anwendung von Streptokinase in Bezug auf die Beeinflussung der Gerinnungsphysiologie

II. PHYSIOLOGIE UND BIOCHEMIE DER GERINNUNG (1, 22, 32)

1. Plasmatische Vorgänge

Der Reaktionsablauf des plasmatischen Gerinnungssystems kann heute nach zwei experimentell fundierten Arbeitshypothesen erklärt werden. Beide unterscheiden sich nur in der Weise, wie ein Prothrombinaktivator gebildet wird. Eine der Vorstellungen ist die sogenannte Kaskaden- oder Wasserfalltheorie, die von Davie und Ratnoff (1964) und Mac Farlane (1964) entwickelt und von ihnen 1965 ergänzt wurde. Danach sind alle Gerinnungsfaktoren als inaktive Vorstufen in Plasma vorhanden. Nach der Auslösung des Gerinnungsablaufes wird jeder Faktor jeweils durch einen vorhergehenden aktiviert. Es kommt zu einem kettenartigen Ablauf der Reaktionen bis zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin.

Die Vorstellung von Seegers und Mitarbeitern (1965) hingegen beruht auf der Prothrombin-Dissoziation und der damit verbundenen Aktivierung des Prothrombins durch die entstehenden sogenannten Autothrombine.

Beide Theorien berücksichtigen die Existenz eines schnell ablaufenden Gewebsthrombokinase-Systems (exogenes, äußeres System; extrinsic system) und eines langsam reagierenden Blutthrombokinase-Systems (endogenes, inneres System; intrinsic system). Beide Systeme münden über den aktivierten Faktor X in die zentrale Reaktion der Prothrombinaktivierung ein.

1.1 Extrinsic system

Bei Gewebsverletzungen wird das extrinsic system aktiviert. Dabei werden aus den zerstörten Zellen des Gewebes gerinnungsfördernde Substanzen freigesetzt, die im Blut nicht

vorhanden sind. Die wichtigste ist das Gewebsthromboplastin (= Gewebsthrombokinasen), ein Protein-Phospholipid-Komplex (= Faktor III). Es bildet mit dem Faktor VII in Anwesenheit von Calcium-Ionen einen Komplex, der die Aktivierung des Faktors X katalysiert. Entscheidend für die Thrombinbildung ist die Überführung des Faktors X in eine aktive Form, die mit dem Faktor V, Calcium und Phospholipiden einen Komplex mit enzymatischer Aktivität bildet, der - als Prothrombinase bezeichnet - die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin katalysiert.

Das nach der Aktivierung des Prothrombins durch die Prothrombinase entstandene Thrombin wirkt als Endopeptidase, dessen Substrat das Fibrinogen darstellt. Fibrinogen ist ein längliches Protein, das sich aus zwei identischen Untereinheiten mit je 3 Polypeptidketten zusammensetzt. Von je zwei der Peptidketten werden durch Thrombin kleine Bruchstücke abgespalten, wodurch eine Polymerisation der Fibrin-Monomeren ermöglicht wird. Die Wirkung des Faktors XIII (= fibrinstabilisierender Faktor), der ebenfalls durch Thrombin aktiviert wird, verleiht dem primär löslichen Fibrinpolymer die notwendige Festigkeit (unlösliche Form). Das Gerinnsel retrahiert sich, Fibroblasten wandern ein und synthetisieren Kollagen, welches das Fibrin langsam ersetzt.

1.2 Intrinsic system

Beim intrinsic system sind ausschließlich intravasal zirkulierende Gerinnungsfaktoren beteiligt. Das auslösende Moment ist der Kontakt des labilen Faktors XII mit benetzbaren Oberflächen, z. B. Harnsäurekristalle, Kollagen, Elastin, entzündlich oder degenerativ veränderte Gefäßendothelien. An der Kontaktstelle kommt es einerseits zur Aktivierung des Faktors XII, andererseits zum initialen Anhaften von Thrombozyten, die ihrerseits partielle Thromboplastine freisetzen. Es setzt sich ein Aktivierungsmechanismus in Gang,

der nach Art eines Wasserfalls abläuft. Durch den aktivierten Faktor XII wird Faktor XI in die aktive Form übergeführt. Dieser wiederum aktiviert den Faktor IX, der mit Faktor VIII, Phospholipiden und Calcium einen Komplex bildet, der Faktor X aktiviert. Da der Faktor X durch das intra- und extravaskuläre System aktiviert wird, bilden die Faktoren X und V die gemeinsame Endstrecke beider Systeme. Die Fibrinbildung verläuft deshalb nach Aktivierung von Faktor X in gleicher Weise ab wie beim extrinsic system. Im Gegensatz zum extrinsic system, das in Sekundenschnelle zur Aktivierung von Thrombin führt, läuft das intrinsic system allerdings erst nach einigen Minuten an.

2. Hemmkörper der Blutgerinnung

Die im Rahmen der Fibrinbildung besprochenen gerinnungsfördernden Faktoren sind in ihrer Aktivität einseitig ausgerichtet. Damit das Blutgerinnungssystem jedoch seiner Funktion gerecht werden kann, und der Organismus vor überschießenden Reaktionen in einseitiger Richtung geschützt wird, gibt es physiologische Inhibitoren - auch Hemmkörper genannt - die besonders unter krankhaften Bedingungen für einen Ausgleich im Gerinnungssystem sorgen. Man kann somit die Wechselwirkung zwischen Gerinnungsförderung und Wirkung der Inhibitoren als eine Gleichgewichtsreaktion ansehen. Die Hemmsubstanzen sind im wesentlichen gegen Thrombin als Antithrombine gerichtet.

Die Inhibitoren des Gewebsthromboplastins und des Blutthromboplastins sind nicht identisch. Die im Verlauf einer immunologisch bedingten Sensibilisierung sich möglicherweise bildenden Immunhemmkörper, die auch gegen Thromboplastin gerichtet sein können, sind als erworbene Hemmkörper von den genetisch verankerten zu trennen.

Die wichtigere Gruppe der Inhibitoren sind die Antithrombine, die speziell die Inaktivierung des Thrombins bewirken und damit die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin reduzieren oder verhindern. Man trennt zwischen verschiedenen Antithrombinen. Die wichtigsten sind:

- Antithrombin I: Fibrin, das Thrombin absorptiv anlagert.
- Antithrombin III und α_2 -Makroglobulin: Sie wirken als Thrombininhibitoren im engeren Sinne (Progressivantithrombin) und können die 5fache Menge des potentiellen Thrombins im Blut hemmen. Antithrombin III bindet auch den aktivierten Faktor X (bedeutsam für die niedrig dosierte Heparinanwendung) und wird in seiner Wirkung durch Heparin konzentrationsabhängig verstärkt und beschleunigt. Der ursprünglich als Antithrombin II- und Heparin-Cofaktor bezeichnete Inhibitor ist mit Antithrombin III identisch.
- Antithrombin VI: Fibrin-, Fibrinogen-Spaltprodukte (FSP), die unter der Wirkung von Plasmin entstehen. Es handelt sich bei diesem Inhibitor mehr um eine Hemmung der Fibrinpolymerisation als um einen spezifischen Antithrombineffekt.

III. GRUNDLAGEN DER THROMBOLYTISCHEN THERAPIE

1. Physiologie und Biochemie der Fibrinolyse

Der Organismus verfügt in der Fibrinolyse über einen Schutzmechanismus dem unter normalen Bedingungen die Aufgabe zufällt, Fibrin dort wieder aufzulösen, wo es seine physiologische Funktion erfüllt hat. Darüber hinaus dient dieser Schutzmechanismus auch dazu, Röhrensysteme wie ableitende Harnwege, Drüsenausführungsgänge u. a. von Fibrinniederschlägen freizuhalten (1). Ähnlich wie die Gerinnung läßt sich die Fibrinolyse in zwei Systeme unterteilen: ein endogenes, das nur über Plasmafaktoren abläuft und durch die Faktoren XII und Kallikrein gestartet und katalysiert wird, und ein exogenes mit gewebeständigen Proteinasen als Aktivatoren (7).

Die Proteinase Plasmin nimmt im Verlauf der Fibrinolyse eine ähnlich zentrale Stellung wie das Thrombin bei der Hämostase ein (1). Sie wird aus einer inaktiven Vorstufe (Plasminogen) gebildet, wobei die Aktivierung über die oben erwähnten intra- und extravaskulären Systeme erfolgt (näheres siehe III 2.2 und 3.2). Bluteigene Aktivatoren sind in Thrombozyten und Erythrozyten, aber auch in Tränenflüssigkeit, Urin (Urokinase), Fruchtwasser, Speichel, Sperma und Muttermilch nachgewiesen worden. Gewebeeigene Aktivatoren findet man in hohen Konzentrationen im Uterus, Lungen, Prostata, Nebennieren und Lymphknoten (22).

Von den nicht-physiologischen Aktivatoren ist vor allem die Streptokinase von Bedeutung.

Plasmin spaltet das Fibrin in lösliche Spaltprodukte. Die beim proteolytischen Abbau von Fibrin entstandenen Spalt-

produkte sind identisch und haben als Antithrombin VI einen Einfluß auf die Fibrinpolymerisation (1).

In der Zirkulation existieren eine Reihe von Fibrinolyse-Inhibitoren wie α_2 -Makroglobulin, α_1 -Antitrypsin, α_2 -Antiplasmin, Antithrombin III, C-1-Inaktivator und α_1 -Antichymotrypsin. Obwohl die Konzentration der Inhibitoren die Konzentration von Plasminogen im molaren Verhältnis von 30 : 1 überwiegt, ist dennoch das durch Aktivierung der Fibrinolyse entstandene Plasmin wirksam, weil es an das Fibrinnetz absorbiert wird und so der Wirkung der Plasmin-Inhibitoren entzogen ist. Wird durch massive Aktivierung der Fibrinolyse überschießend Plasmin freigesetzt, so greift es nicht nur Fibrin, sondern auch andere Gerinnungsproteine (z. B. Fibrinogen, Faktor V, Faktor VIII) oder Serum-Proteine an. Eine überschießende Fibrinolyse kann aber nur kurzzeitig auftreten, da rasch wieder die Inhibitoren der Fibrinolyse überwiegen (4).

2. Streptokinase (SK)

2.1 Beschreibung der Substanz

1933 entdeckte Tillet (62) die fibrinolytische Wirkung von Streptokokkenkulturen. Streptokinase wurde so zur ersten fibrinolyseaktivierenden Substanz, die isoliert und erprobt wurde (5). Es ist ein Protein, das großindustriell aus der Gruppe C -hämolisierender Streptokokken gewonnen wird und eine relative Molekülmasse von 47000 besitzt. Die biologische Halbwertszeit ist kurz und beträgt etwa 2 bis 3 Stunden (65).

2.2 Aktivierungsmechanismus

Im Gegensatz zum Wirkungsmechanismus von körpereigenen Aktivatoren des Fibrinolysesystems vollzieht sich der Aktivierungsvorgang mit Streptokinase nicht durch eine direkte Umwandlung von Plasminogen in Plasmin, sondern indirekt über folgende Zweiphasenreaktion (6, 57):

- Durch Anlagerung von Streptokinase an Human-Plasminogen entsteht als Intermediärprodukt ein äquimolarer Komplex: der Plasminogen-Aktivator, der das gleiche aktive Zentrum wie Plasmin besitzt, jedoch durch die Anlagerung von Streptokinase die Spezifität natürlicher Plasminogen-Aktivatoren gewonnen hat.
- Dieser Plasminogen-Aktivator katalysiert dann in einer Sekundärreaktion nach dem Prinzip einer limitierten Proteolyse die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin.

Das Plasminogen-Molekül des menschlichen Plasmas hat somit die prospektive Potenz, sich unter Einwirkung von Streptokinase sowohl in Aktivator als auch in Plasmin umzuwandeln. Im Hinblick auf diese Doppelfunktion, die dem Plasminogen vieler Tierarten fehlt, wird Human-Plasminogen auch als Proaktivator-Plasminogen (PP) bezeichnet (23, 24, 56, 57).

Physikalisch-chemische Untersuchungen haben gezeigt, daß das Resultat dieser Reaktionsvorgänge weitgehend von der zur Verfügung stehenden Konzentration von Streptokinase abhängig ist: Bei einem Molverhältnis von Streptokinase zu Plasminogen wie 1 : 10 entsteht vorwiegend Plasmin. Bei äquimolaren Konzentrationen dagegen wird maximal Aktivator gebildet. Werden also zu einer vorgegebenen Menge Human-Plasminogen (PP) geringe Mengen von Streptokinase zugesetzt, so entsteht eine starke Plasminämie und wenig Aktivator, bei hoher Streptokinase-Konzentration jedoch viel Aktivator und nur eine geringe Plasminämie (3, 23, 56). Schmutzler konnte zeigen, daß die optimale Streptokinase-Konzentration in dem sehr engen Bereich von 200 - 400 IE Streptokinase liegt (52).

Der durch Assoziation von Plasminogen und Streptokinase gebildete Plasminogen-Aktivator stellt das eigentliche Thrombolytikum dar, ist aber selbst nicht proteolytisch wirksam. Er wird auch nicht von Antiplasminen neutralisiert (6).

Schließlich ist noch von Interesse, daß auch Plasmin Streptokinase zu binden vermag. Diese Anlagerungsreaktion erfolgt unter dem Verlust der proteolytischen Aktivität (56).

3. Urokinase (UK)

3.1 Beschreibung der Substanz (4, 5, 8, 58, 60, 65)

1947 entdeckten Mac Farlane und Pilling (18) die fibrinolytische Wirkung des menschlichen Urins. Wenige Jahre später wurde die Urokinase biochemisch charakterisiert. Urokinase ist ein physiologischer Aktivator der Fibrinolyse und wird im menschlichen Harn ausgeschieden. Ursprungsort sind die Zellen des Urogenitaltrakts. Die Substanz wird heute großtechnisch durch Gel- und Säulenchromatographie aus menschlichem Urin gewonnen. Die relative Molekülmasse liegt zwischen 30000 und 35000. Damit hat die Substanz ähnliche Diffusions- und Lösungseigenschaften wie Streptokinase. Die Affinität zum Fibrinogen soll allerdings geringer sein. Urokinase wird nach parenteraler Gabe rasch aus der Zirkulation eliminiert.

3.2 Aktivierungsmechanismus

Im Gegensatz zur Streptokinase erfolgt die Plasminogenaktivierung direkt, indem zunächst ein Aktivierungspeptid abgespalten und in der zweiten Stufe das Plasminogen-Molekül so verändert wird, daß das aktive Zentrum freigelegt ist (65). Da jedes Urokinase-Molekül ein Plasminogen-Molekül in Plasmin überführt, handelt es sich hier um eine äquimolare Aktivierung.

4. Vergleich zwischen Streptokinase und Urokinase

Tabelle 1:

Kriterien	Streptokinase	Urokinase
Affinität zu Fibrinogen	gut	geringer
Steuerbarkeit	nur phasenweise	gut
Immunogeneigenschaft	ausgeprägt	nicht vorhanden
Nebenwirkungen	zahlreich	gering
Kontraindikation	streng zu handhaben	bei niedriger Dosierung relativierbar
Kosten	hoch	extrem hoch
Empirisch-klinischer Nutzen	bei bestimmten Indikationen ausreichend belegt o. im Einzelfall zu vermuten	bei bestimmten Indikationen zu vermuten

Nach Woitinas (65): Kriterien der klinischen Anwendung von Streptokinase und Urokinase

IV. THROMBOLYTISCHE THERAPIE

1. Mechanismus der Thrombolyse

Bei der durch Streptokinase bzw. Urokinase induzierten Thrombolyse von Gefäßverschlüssen sind zumindest zwei verschiedene Mechanismen von klinischer Relevanz:

- Bei der exogenen Lyse kommt es zu einer Andauung der Oberfläche des fibrinhaltigen Thrombus durch Plasmin. Dieses Plasmin entsteht nach Aktivierung von Plasminogen im zirkulierenden Blut bzw. lokal am Thrombus, möglicherweise durch Freisetzung von Plasmin aus reversiblen Bindungen mit Inhibitoren, vor allem α_2 -Makroglobulin (6, 48) - Theorie von Ambrus und Markus.
- Sherry stellte im Jahre 1959 die Theorie der endogenen Lyse auf (57). Dabei beruht der in seinen Experimenten belegte Vorgang darauf, daß Streptokinase in den Thrombus hineindiffundiert und dort über die Bildung von Aktivator das an Fibrinfasern adsorbierte Plasminogen direkt in Plasmin umwandelt. Dieses Plasmin löst den Thrombus von innen her auf. Da der Antiplasmingehalt im Gerinnsel nur sehr gering und die Affinität von Plasmin zu Fibrin sehr groß ist, kann sich die Plasminaktivität im Thrombusinnern im Vergleich zu dem im Blut frei zirkulierenden Plasmin voll entfalten.

Im Gegensatz zur exogenen Lyse, deren therapeutischer Effekt als relativ schwach angesehen wird, kann die endogene Lyse äußerst wirkungsvoll sein (6) und ist der für die Thrombenauflösung entscheidende Mechanismus (30).

2. Systemische Lyse

2.1 Anwendung und Dosierung (6)

Bei der systemischen Lyse wird Streptokinase (Urokinase) intravenös angewendet. Als sehr vorteilhaft hat sich die Verwendung einer Infusionspumpe erwiesen, da sie eine vollkommen gleichmäßige und sicher steuerbare Infusionsgeschwindigkeit und damit einen ruhigen Ablauf der Lysebehandlung gewährleistet. Infolge vorausgegangener Streptokokkeninfekte findet man im Patientenblut individuell sehr unterschiedlich hohe Titer von Streptokinase-Antikörpern. Diese Resistenz muß zu Beginn jeder Lysebehandlung mit einer entsprechend hohen Dosis von Streptokinase überspielt werden. Dafür bieten sich zwei Wege an:

- Infusion einer standardisierten Initialdosis von 250000 IE, die für etwa 90 % der Patienten ausreicht. Diese Standarddosis führt auch bei Patienten mit einem Resistenztitern, der etwas über 250000 IE liegt, zu dem gewünschten, wenn auch verzögert eintretenden fibrinolytischen Effekt. Ist aufgrund der Anamnese aber ein wesentlich höherer Resistenztitern zu erwarten, sollte sich die Höhe der Anflutdosis nach dem Ergebnis des Resistenztestes richten.
- Ermittlung des individuellen Antikörper-Spiegels durch den sogenannten Streptokinase-Resistenztest. Die Dosis sollte aber auch bei Patienten mit einem sehr niedrigen Titer (z. B. 25000 IE) mindestens 100000 IE Streptokinase betragen.

Die standardisierte Anflutdosis von 250000 IE wird rasch innerhalb von 30 Minuten, eine höhere initiale Dosis jedoch noch langsamer infundiert.

Da Streptokinase bei allen Patienten auf bereits vorhandene Antistreptokinase trifft, sind allergische Reaktionen bei zu schneller Infusion möglich. Von einer Injektion wird ab-

geraten, weil dadurch eine gleichmäßig langsame Zufuhr der Initialdosis erfahrungsgemäß nicht immer gewährleistet ist. In seltenen Ausnahmefällen kann von dieser Regel abgegangen werden.

Der Initialdosis folgt eine intravenöse Erhaltungsdosis von stündlich 100000 IE. Die Dauer der Behandlung ist von der Indikation und dem klinischen Erfolg abhängig.

2.2 Indikationen

Die intravasale Thrombolyse stellt eine Kausalbehandlung thromboembolischer Erkrankungen dar. Im Vordergrund steht die rasche und vollständige Wiedereröffnung thrombotisch oder embolisch verschlossener Gefäße des Arterien- und Venensystems. Darüber hinaus kann eine Beseitigung von Störungen der Mikrostrombahn erzielt werden (6).

Prinzipiell sind die Indikationen für die Urokinase-Anwendung nicht von denen der Streptokinase verschieden. In der Praxis muß die Anwendung von Urokinase jedoch auf jene Fälle beschränkt bleiben, bei denen zwar eine Thrombolyseindikation besteht, allerdings die Anwendung von Streptokinase nicht möglich ist, z. B. bei infizierten Thromben oder kurz nach erfolgter Streptokinasebehandlung (65).

Spezielle Indikationen (6):

- Akute tiefe Venenthrombosen der Extremitäten, des Becken- und Schultergürtels:

Die Thrombolyse mit Streptokinase ist vor allem bei akuten Phlebothrombosen indiziert, die ein Alter von einer Woche nicht überschritten haben. Sie trifft hierbei auf mehr oder weniger frische Thromben mit plasminogenhaltigem, noch nicht bindegewebig organisiertem Fibrinmaterial (26, 46, 50, 51). Streptokinase ist aber auch dann noch indiziert,

wenn das ohnehin nicht immer einwandfrei bestimmbare Alter des Verschlusses keinen vollen Lyseerfolg verspricht (Spätyse bei 1 - 8 Wochen alten Thrombosen; 16, 35, 42, 63, 64). Katamnestische Zwischenresultate ergaben gegenüber mit Heparin behandelten Patienten eindeutig bessere Spätergebnisse. Die Erfolgsaussichten bei Phlegmasia coerulea dolens werden in der Literatur uneinheitlich beurteilt. Aufgrund bisheriger Ergebnisse sollte die Thrombolyse möglichst nur im Frühstadium begonnen werden (6).

- Akute und rezidivierende Lungenembolien:

Aufgrund langjähriger klinischer Erfahrung gilt die massive Lungenembolie als eine absolute Indikation für die thrombolytische Therapie (43, 61). Bei chronisch rezidivierender Lungenembolie kann eine rechtzeitige Thrombolyse u. a. die Entwicklung eines Cor pulmonale verhindern und Rezidiven entgegenwirken (6).

- Akute periphere arterielle Thrombosen und Embolien:

Operation und Thrombolyse stehen als Kausalbehandlung im Vordergrund. Als Indikationen für eine Thrombolyse gelten peripher gelegene, chirurgisch schlecht zugängliche Gefäßverschlüsse sowie multiple, in kurzer Zeit rezidivierende Embolien. Der frische Aortenverschluß kann, sofern gleichzeitig Okklusionen der Viszeralarterien vorliegen, miteinbezogen werden. Bei Vorliegen von Kontraindikationen für die Gefäßchirurgie ist ebenfalls die Thrombolyse in Betracht zu ziehen (6).

- Chronisch arterielle Verschlusskrankheit:

Wie schon in der Einleitung erwähnt, haben klinische Untersuchungen (53, 54, 55) in Übereinstimmung mit experimentellen Befunden (20, 29) ergeben, daß thrombotisches Material in arteriosklerotisch veränderten Gefäßen einer nur langsam fortschreitenden bindegewebigen Organisation unterliegt und deshalb oft über längere Zeit thrombolytisch angreifbar

bleibt als bisher angenommen (36). Nach einer multizentrischen Studie von 1978 (25) gilt:

- a) Die besten Erfolgsaussichten bieten Stenosen im Aorten- und Iliacabereich sowie in der Arteria femoralis communis.
- b) Bei Verschlüssen bestehen relativ gute Chancen für eine Desobliteration in Femoro-popliteal-Arterien bis zu einem Alter von 6 Wochen und in Beckenarterien sowie in der Aorta abdominalis bis zu 6 Monaten nach ihrer Entstehung.
- c) Je früher die Gefäßobliteration zur Behandlung kommt, desto besser sind die Erfolgsaussichten.

- Akuter Myokardinfarkt:

Aufgrund zahlreicher klinischer Erfahrungsberichte (2, 17, 49) kann die Fibrinolyse als eine aussichtsreiche Therapie des akuten Myokardinfarktes gelten.

- Akute Netzhautgefäßverschlüsse:

Die Thrombolyse stellt die einzige Kausalbehandlung dar. Es gibt nur wenige klinische Erfahrungsberichte. Die Behandlung sollte möglichst früh beginnen; Kontraindikationen sind besonders streng zu beachten (6).

- Verbrauchskoagulopathien:

Seit dem der Schock als ein Problem der Mikrozirkulationsstörung in der Peripherie aufgefaßt wird, sieht man die breite Anwendung von Streptokinase bei dieser Indikation, hauptsächlich beim protrahierten, scheinbar therapieresistenten Schock, als berechtigt an (6).

- Thrombangiitis obliterans:

Hess (27) berichtet über Erfolge der systemischen Streptokinasetherapie vor allem bei Fällen in "statu nascendi".

Weitere spezielle z. T. im Versuchsstadium befindliche Indikationen siehe (6).

2.3 Kontraindikationen (65)

Den weitreichenden Anwendungsgebieten der systemischen Lyse steht eine Vielzahl von Kontraindikationen gegenüber, die eine hoch dosierte thrombolytische Therapie mit Streptokinase (oder auch Urokinase) oft verbieten.

- Alter über 65 Jahre
 - Fixierter Hypertonus (über 110 mmHg diastolisch)
 - Endokarditis lenta
 - ASK-Titer über 1,25 Mill. E TID +
 - Vor der 16. Schwangerschaftswoche +
 - Weniger als 6 Wochen zurückliegender zerebraler Insult
 - Hämorrhagische Diathese
 - Manifeste oder kurz zurückliegende lokale Blutungen
 - Ulkusleiden ohne vorherige Endoskopie (Röntgenuntersuchung) +
 - Mindestens 10 Tage nach intramuskulärer Injektion, Operation oder Entbindung +
 - Mindestens 10 Tage nach offenen oder verdeckten Traumata +
 - Mindestens 10 Tage nach Arterienpunktionen +
- + Urokinaseanwendung (nicht über 500000 CTA-E/12 h) kann erwogen werden.

In vielen Fällen, in denen Streptokinase kontraindiziert ist, bleibt die Anwendung von Urokinase ohne Heparinzusatz möglich. Es ist allerdings zu bedenken, daß nur durch Fibrin verklebte und noch nicht organisierte Wundränder und Verletzungsläsionen in den ersten Tagen auch unter der Einwirkung von Urokinase aufgelöst werden können. Unter Berücksichtigung der angewandten Operations- bzw. Punktions-technik und der Lokalisation (z. B. Abdominaloperation) oder nur oberflächlicher Eingriff einerseits, der Tatsache der besseren Steuerbarkeit der Urokinasewirkung und dementsprechend protrahierten Plasminfreisetzung andererseits, läßt sich eine für Streptokinase bestehende Kontraindikation zumindest relativieren (65).

2.4 Nebenwirkungen und Komplikationen

Während für Urokinase bei Beachtung der Kontraindikationen und Komplikationen der eventuell parallel begonnenen Heparin-medikation kaum Nebenwirkungen zu befürchten sind, ist die Streptokinase-Behandlung mit einer erheblichen Nebenwirkungsrate belastet (65). Diese ist bei der hoch dosierten, systemischen Lyse ungleich höher als bei der niedrig dosierten, lokalen Lyse (13, 27). Die wichtigste Komplikation ist die Blutung. Glücklicherweise sind die meisten Blutungen mehr oder weniger harmlos, aber man kann auch bei größter Sorgfalt in der Voruntersuchung und bei der Durchführung schwere, ja tödliche Blutungen, besonders Hirnblutungen nicht vollständig vermeiden (27). Blutungserscheinungen, wie Weichteilhämatome, Intestinalblutungen und kaum stillbare Sickerblutungen aus den Stichkanälen werden immer wieder beobachtet (65). An den Infusionsstellen treten häufig lokale Thrombosen auf. Bedeutungsvoller ist das Auftreten von Lungenembolien, die unter Umständen tödlich verlaufen können (10). Das Risiko von frischen arteriellen Verschlüssen bzw. von Rethrombosierungen (38) während einer Infusionsbehandlung kann durch die Gabe von Antikoagulantien vermindert werden (27). Die häufigsten Nebenwirkungen bei der Verabreichung der Initialdosis sind hypotone Kreislaufreaktionen, die durch Ausschüttung kreislaufaktiver Kinine und Histamin entstehen. Streptokinase wirkt stark antigen, jedoch können allergische Reaktionen auch bei Urokinase auftreten (10). Entsprechende Reaktionen sind Übelkeit, Brechreiz, Atemnot und Schmerzempfindungen im Bereich des Thorax (65). Zu den durch Antigen-Antikörper-Reaktion bedingten Erscheinungen gehört auch eine Temperaturerhöhung um 1° bis 2° C, die fast die Regel, aber harmlos ist. Schüttelfrost und Temperaturen über 39° C sind unangenehm, aber in der Regel rasch und folgenlos vorübergehend (27).

Auf eine Vielzahl von sehr seltenen Nebenwirkungen kann hier nicht näher eingegangen werden (siehe 10).

3. Katheterlyse (lokale Lyse)

3.1 Die perkutane, transluminale Rekanalisation mit der Kathetermethode

Aus einer Zufallsbeobachtung, daß Stenosen der Beckenarterien bei Aorto-Arteriographien mit einem Führungsdraht und Katheter passierbar sind, entwickelten Dotter und Judkins 1964 (11) ein neues therapeutisches Prinzip für kurzstreckige femoro-popliteale Segmentverschlüsse. Dabei wird von der Arteria femoralis communis vom Leistenband aus in Stromrichtung der Verschuß perkutan und transluminal mit übereinandergeschobenen Kathetern durchbohrt und dilatiert. Das atheromatöse und thrombotische Material wird an die Wand der Arterie gepreßt und so ein neuer Durchgang geschaffen.

Später wurde das Verfahren mit einem Korsett-Ballon-Katheter (12, 41) auch auf Stenosen der Beckenarterien ausgedehnt. Inzwischen konnte die Technik von Grüntzig (21) mit einem doppelumigen Dilatations-Katheter, der sowohl für den iliakalen als auch für den femoro-poplitealen Gefäßabschnitt zu verwenden ist, modifiziert und verbessert werden.

3.2 Die lokale Thrombolyse mit der Kathetermethode

Um die Spätergebnisse der Katheterdilatation zu verbessern, wurden viele Methoden der medikamentösen Zusatzbehandlung entwickelt (66). Gaben von Heparin, Dextran, Thrombozytenaggregationshemmern, aber auch von fibrinolytischen Substanzen (39) wie Streptokinase und Urokinase wurden vor oder nach der perkutanen transluminalen Rekanalisation mit Erfolg eingesetzt.

Dotter und Mitarbeiter berichteten 1974 über eine selektive Thrombolyse mit niedrig dosierter Streptokinase (13). Die Katheterspitze war dabei oberhalb oder auch im obliterierenden Material lokalisiert. Über eine Infusionspumpe wurden

ständig 1000 - 10000 E Streptokinase zugeführt.

Ähnliche Versuche wurden von Dembski und Zeitler (9) durchgeführt.

Wie schon erwähnt, konnten Rentrop und Mitarbeiter (45) zeigen, daß mit Streptokinase über Koronarkatheter, wobei 10000 - 20000 E als Bolus und dann 1000 - 2000 E/min über 15 - 60 Minuten gegeben wurden, beim frischen Herzinfarkt das verschlossene Infarktgefäß wiedereröffnet und eine subtotale Stenose erweitert werden kann.

Hess und Mitarbeiter, die zuvor bereits eine fibrinolytische Nachbehandlung an die Katheterdilatation angeschlossen hatten (39), modifizierten daraufhin die Technik von Rentrop und brachten ihre Methode vor allem bei arteriellen Verschlüssen der unteren Extremitäten zur Anwendung (28).

- Die bei dieser Therapie durchgeführten Gerinnungsanalysen bilden die Grundlage dieser Arbeit -

3.3 Indikationen

Die Domäne der Katheterlyse sind langstreckige, vor allem thrombotisch bedingte Verschlüsse der Femoral-, Popliteal- und Unterschenkelarterien (28, 37, 39). Auch ältere Gerinnsel sind einer Lyse durchaus zugänglich (20, 28, 29, 67). Die lokale thrombolytische Therapie ist somit eine zusätzliche Alternative in der Behandlung der arteriellen Verschlusskrankheit. Ein Konsil von Chirurgen und Internisten wird über die jeweilige Behandlung (chirurgische Intervention; Systemische Lyse; Lokale Lyse) individuell beraten müssen.

3.4 Kontraindikationen

Der Umfang der Kontraindikationen für die niedrig dosierte lokale Thrombolyse gilt als weitaus geringer als bei der systemischen Lyse (13, 28). Ob dies bestätigt werden kann,

soll im Rahmen dieser Arbeit geklärt werden.

Blutungsübel oder bekannte Blutungsquellen und Zustände, die ein hohes Risiko für zerebrale Blutungen bedeuten, werden als Kontraindikationen angesehen, weil in solchen Fällen auch diskrete systemische Lyseeffekte gefährlich werden können (28).

EXPERIMENTELLER TEIL

I. VERWENDETE MATERIALIEN UND GERÄTE

- (1) Wasserbad (37 ° C)
- (2) Platinöse
- (3) Stoppuhr
- (4) Glaspipetten
(0,1 / 0,2 / 0,5 / 1,0 / 2,0 / 5,0 / 10,0 ml)
- (5) Glasröhrchen, sterilisiert
- (6) Plastikröhrchen (10 ml), sterilisiert
- (7) Zentrifuge AHT, Type 5000
- (8) Tuberkulinspritze
- (9) Calcium-Thromboplastin "Roche"
- (10) PTT-Reagenz "Roche"
- (11) Test-Thrombin^R (Behringwerke)
- (12) Calciumchlorid 0,025 M
- (13) Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer-Lösung (pH 7,6)
- (14) Glasstab
- (15) Aceton pro analysi (Merck)
- (16) Äther pro analysi (Merck)

- (17) Aqua bidest.
- (18) Analysenwaage
- (19) Thrombin-Reagenz "Roche"
- (20) Barbiturat-Puffer-Lösung (pH 7,3) - Michaelis-Puffer
- (21) Lasernephelometer (Behringwerke)
- (22) Antiseren zur Lasernephelometrie (Behringwerke)
- (23) Physiologische NaCl-Lösung (0,9 %)

II. KATHETERLYSE (LOKALE LYSE)

70 Patienten wurden mit Streptokinase behandelt, davon 42 männliche und 28 weibliche. Das Alter der Patienten reichte von 32 bis 89 Jahre (Durchschnitt $66,5 \pm 13,3$ Jahre). Die niedrigste Gesamtdosis betrug 3000 E, die höchste 210000 E Streptokinase.

Eine Katheterlyse mit Urokinase wurde in 10 Fällen durchgeführt, 6 Männer und 4 Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug $51,3 \pm 21,0$ Jahre. Indikation war ein hoher Streptokinase-Resistenztest (über 800000 E), meist nach vorangegangener Streptokinase-Therapie.

Verwendet wurden Gesamtdosen von 27000 E bis 180000 E Urokinase.

1. Beschreibung der Methodik (28)

Das Vorgehen entspricht zunächst dem bei der Katheterrekanalisierung. In Lokalanästhesie wird ein Grüntzig-Dilatationskatheter in die Arteria femoralis communis in Richtung auf das Strombahnhindernis eingeführt. Durch Kontrastmittelinjektion wird Beginn und - wenn möglich - auch Ende des Verschlußprozesses dargestellt und markiert. Durch den Katheter wird dann ein am Ende gerader und flexibler Führungsdraht vorsichtig in das Obturat hinein so weit vorgeschoben, wie es ohne fühlbaren Widerstand möglich ist. Über diesen Draht erfolgt die Einführung des Katheters in den Thrombus. Nach Herausnahme des Drahtes wird der Thrombus mit Streptokinase oder Urokinase-Lösung infiltriert.

Verwendet wird eine Lösung, die in 1 ml physiologischer NaCl-Lösung 1000 E des Fibrinolytikums enthält. Davon wird zunächst 1 ml injiziert, dann der Katheter in Schritten von

etwa 1 cm zurückgezogen und jeweils wieder 1 ml infiltriert, bis die Katheterspitze die Markierung des Beginns der Obliteration erreicht hat. Nach 10 Minuten Einwirkung des Fibrinolytikums ist mit dem Beginn der Auflösung der lysierfähigen Bestandteile des Obturats zu rechnen. Jetzt wird versucht, mit dem Führungsdraht und anschließend mit dem Katheter weiter vorzudringen. Die beginnende Thrombolyse erleichtert diesen Versuch. Dann wird erneut das Obturat mit der thrombolytischen Lösung unter schrittweisem Zurückziehen des Katheters infiltriert und wieder 10 Minuten abgewartet. Nach 20 - 30 Minuten der endogenen Lyse lassen sich durch den Katheter meist unvollständig gelöste Gerinnsel in kleinen Mengen absaugen. Eine ins Gewicht fallende Beseitigung solchen Materials ist wegen des engen Katheterlumens nicht möglich und auch nicht nötig, wie die bisherigen Erfahrungen zeigen. In Abständen von 10 - 15 Minuten wird vielmehr versucht, den Katheter schließlich so weit in den Verschuß vorzuschieben und gleichzeitig zu lysieren, bis sein Ende erreicht und Anschluß an ein offenes Gefäß gefunden ist. Das ist daran zu erkennen, daß jetzt Blut abgesaugt werden kann. Ein kleiner Kontrastmittelbolus bringt den Abstrom zur Darstellung. Jetzt wird der Katheter über den Beginn des Verschlusses hinaus zurückgezogen und wieder ein Bolus verdünntes Kontrastmittel injiziert. So können Restthromben und lokale Stenosen erkannt werden. Durch eine Markierung wird die Lage von Stenosen genau gekennzeichnet und dann ihre Dilatation mit dem Ballon des Grüntzig-Katheters sofort durchgeführt. Sobald keine Thrombenreste mehr zu erkennen sind, folgt ein Serienangiogramm zur Dokumentation und zur Erfassung etwaiger peripherer Verschlüsse durch verschlepptes Thrombenmaterial. Wenn es zu solchen Verschlüssen gekommen ist, wird der Katheter bis zu deren Beginn und in sie hinein vorgeschoben und in der üblichen Weise und Dosierung wieder möglichst durch Infiltration des Thrombolytikums lysiert.

Die niedrig dosierte lokale Lysebehandlung wird beendet, wenn angenommen werden kann, daß die Strombahn von allen lysierfähigen Gerinnseln befreit ist.

Zur Prophylaxe der Rethrombosierung wird ausschließlich ein Thrombozytenaggregationshemmer gegeben. Die Patienten bekommen möglichst vom Tag vor dem Eingriff an und als Langzeitbehandlung Acetylsalicylsäure.

2. Blutentnahme

Die Blutentnahmen erfolgten jeweils vor Therapie, unmittelbar nach Abschluß und 24 Stunden später. 40 ml Citratblut wurden in 4 Portionen à 10 ml in der Verdünnung 1 : 10 gewonnen. (1 Teil 3,8 % Natriumcitrat-Lösung und 9 Teile Blut). Die Blutproben wurden anschließend zentrifugiert (5 Min. bei 3000 U/min).

Die verschiedenen Reagenzien zu den Gerinnungsbestimmungen waren bereits vorbereitet, so daß das Plasma sofort verarbeitet werden konnte. Bis zum Inkubationsbeginn des Plasmas vergingen nicht mehr als 2 Stunden.

Für Untersuchungen, die nicht sofort durchgeführt werden konnten (z. B. Lasernephelometrie), wurden die Proben tiefgefroren.

3. Gerinnungsbestimmungen

3.1 Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ)

Verwendet wurde Calcium-Thromboplastin "Roche", ein lyophilisierter Extrakt aus Kaninchenlungen mit Zusatz einer optimalen Menge von Calciumchlorid.

Zum Inhalt eines Fläschchens Calcium-Thromboplastin "Roche" werden 10 ml destilliertes Wasser pipettiert und die Lösung in der Flasche (nach Aufsetzen des Stopfens) unter mehrmaligem Umschütteln 15 Min. im Wasserbad bei 37 ° C gehalten. Dann wird die Lösung in geeignete Röhrchen gegossen und während der Bestimmung bei 37 ° C aufbewahrt.

Vorgehen:

0,1 ml Plasma werden auf den Grund eines Glasröhrchens pipettiert und bei 37 ° C vorgewärmt. 0,2 ml der nochmals durchmischten Reagenzlösung werden aus einer Tuberkulinspritze - blasenfrei aufgezo-gen - in halber Höhe des Röhrchens in kräftigem Strahl an die Glaswand gegeben und die Stoppuhr gestartet, wobei der Ansatz gleichzeitig gut gemischt wird.

Unter ständigem Rühren mit der Platinöse erfolgt die Bestimmung des Gerinnungsendpunktes. Dieser ist erreicht, wenn eine erste weißliche Trübung erkennbar ist. In diesem Moment wird die Stoppuhr angehalten und die Thromboplastinzeit in Sekunden abgelesen. Der entsprechende Prozentwert kann einer Eich-tabelle entnommen werden.

In jedem Falle wurden Doppel- oder gar Dreifachbestimmungen durchgeführt.

Normbereich:	70 - 100 %
Therapeutischer Bereich:	15 - 25 %

3.2 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Verwendet wurde PTT-Reagenz "Roche", das als Thrombozytenersatz einen Hirnextrakt in optimaler Menge sowie einen Aktivator zur vollständigen Aktivierung des Faktors XII enthält.

Als Hilfsreagenz wurde Calciumchlorid 0,025 M verwendet. Der Inhalt eines Fläschchens Lyophilisat wird in 4 ml destilliertem Wasser suspendiert (vor jeder Entnahme gut umschütteln).

Vorgehen:

Das Plasma und das suspendierte PTT-Reagenz werden während der Bestimmung bei Raumtemperatur, die Calciumchloridlösung bei 37 ° C aufbewahrt.

0,1 ml Plasma werden auf den Grund eines Glasröhrchens und 0,1 ml des umgeschüttelten suspendierten PTT-Reagenz in halber Höhe des Röhrchens an die Glaswand pipettiert. Der Inhalt wird schnell vermischt, genau 3 Min. bei 37 ° C inkubiert und hierauf die Gerinnung durch schnellen Zusatz und gutes Vermischen von 0,1 ml Calciumchloridlösung eingeleitet, wobei gleichzeitig die Stoppuhr gestartet wird. Durch ständiges Rühren und Hochziehen der Lösung an der Glaswand des Röhrchens mit Hilfe einer Platinöse kann der Endpunkt der Gerinnung bestimmt werden. Dieser ist erreicht, wenn eine erste flockige Ausfällung zu erkennen ist. Als Partielle Thromboplastinzeit bezeichnet man die Zeitspanne zwischen der Zugabe der Calciumchloridlösung und dem Endpunkt der Gerinnung (Mittelwert einer Dreifachbestimmung). Die exakte Einhaltung der Vorinkubationszeit ist für die Genauigkeit der PTT-Werte wesentlich.

Normbereich: 25 - 38 s

3.3 Thrombinzeit (PTZ)

Verwendet wurde Test-Thrombin (Behring-Werke), ein standardisiertes, lyophilisiertes Proteinpräparat aus Rinderplasma. Ein Fläschchen enthält 30 Internationale Einheiten Thrombin. Der Inhalt eines Fläschchens Test-Thrombin wird mit 1 ml destilliertem Wasser gelöst. Diese Stammlösung kann bis zu 6 h bei Raumtemperatur bzw. 2 Tage bei +4 ° C bis +6 ° C ohne Aktivitätsverlust aufbewahrt werden.

Zur Herstellung der Gebrauchslösung wird die Stammlösung unmittelbar vor Beginn der Bestimmung im Verhältnis 1 : 10 mit Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer-Lösung (ph 7,6) verdünnt (z. B. 0,1 ml Stammlösung + 0,9 ml Pufferlösung).

Vorgehen:

0,1 ml Plasma werden auf den Grund eines Glasröhrchens pipettiert und 20 - 30 s bei 37 ° C vorgewärmt. Anschließend werden mit einer Ausblaspipette 0,1 ml der Test-Thrombin-Lösung (Gebrauchslösung) hinzugegeben und der Endpunkt der Gerinnung wiederum mit einer Platinöse bestimmt. Dieser ist erreicht, wenn eine erste weißliche Trübung zu erkennen ist. Es empfiehlt sich, eine Stehlupe zu Hilfe zu nehmen, da die erste diskrete Trübung oft sehr schwer zu erkennen ist. In jedem Falle wurden Doppel- oder gar Dreifachbestimmungen durchgeführt.

Normbereich: 17 - 24 s

3.4 Fibrinogenspiegel

Die Bestimmung des Fibrinogens wurde nach 3 verschiedenen Methoden durchgeführt.

3.4.1 Gravimetrische Methode nach Gram

Prinzip:

Die durch Natriumcitrat im Venenblut gebundenen Calcium-Ionen werden durch Zugabe von Calciumchlorid wieder ersetzt. Nach erfolgter Bildung des Fbringerinnsels wird dieses gravimetrisch gemessen, wobei die ermittelte Fbrinmenge dem Gehalt an Fbrinogen entspricht.

Reagenzien: Calciumchlorid-Lösung m/20

Ausführung der Methode:

1. Calciumchlorid-Lösung wird im Wasserbad bei 37 ° C 15 Min. vorgewärmt. Die Lösung sollte stets verschlossen gehalten werden, da sie hygroskopisch ist.
2. Das Plasma wird wie üblich aus Citratblut nach Zentrifugieren (3000 U/min über 5 Minuten) gewonnen.
3. 5 ml Plasma werden in einem Reagenzglas bei 37 ° C 15 Min. im Wasserbad vorgewärmt. Anschließend gibt

man von der vorgewärmten Calciumchlorid-Lösung genau 5 ml dazu, mischt zweimal durch Kippen (ohne Schaumbildung!), stellt einen Glasstab hinein und gibt es wieder ins Wasserbad zurück. Nach 2 Minuten beginnt man, das sich bildende Fibrin vorsichtig auf den Glasstab zu wickeln, so lange bis die Fibrinbildung abgeschlossen ist. Nach 30 Minuten wird nochmals kontrolliert und das sich eventuell nachgebildete Fibrin aufgewickelt. Um die übrigen Plasmaanteile zu entfernen, wird der Glasstab anschließend zweimal für je 10 Minuten und einmal für 5 Minuten in Reagenzgläser mit frischem destilliertem Wasser gestellt. Bevor man den Glasstab in das dritte mit destilliertem Wasser gefüllte Reagenzglas stellt, wird das am Glasstab aufgewickelte Fibringerinnsel auf etwa einen halben Zentimeter zusammengeschoben. Nach einer zehnmütigen Austrocknung in Aceton pro analysi (Merck) und einem kurzen Eintauchen in Äther wird das Fibrin vom Glasstab abgelöst und anschließend in einem beschrifteten Uherschälchen für 24 Stunden im Brutschrank bei 100 ° C getrocknet. Nach dem Auswiegen kann die Berechnung der Fibrinogenmenge durchgeführt werden. Da sich die abgewogene Fibrinmenge auf 5 ml Plasma bezieht, wird sie unter Berücksichtigung des Citratanteils (Verdünnung 1 : 10) auf 100 ml Plasma umgerechnet.

Normbereich: 200 - 400 mg%

3.4.2 Methode nach CIAUSS

Verwendet wurde Thrombin-Reagenz "Roche", ein lyophilisiertes Rinder-Thrombin.

Stammlösung: Zum Inhalt eines Fläschchens Lyophilisat werden genau 2 ml destilliertes Wasser pipettiert und der Inhalt durch leichtes Bewegen des Fläschchens in Lösung gebracht.

Zur Fibrinogenbestimmung nach CIAUSS wird die Stammlösung unverdünnt eingesetzt.

Vorgehen:

Das Plasma wird 1 : 10 mit Barbituratpuffer pH 7,3 (Michaelis-Puffer) verdünnt. 0,2 ml dieser Verdünnung werden in einem Glasröhrchen 1 Minute bei 37 ° C vorgewärmt und mit 0,2 ml Thrombin-Reagenz-Stammlösung versetzt. Der Ansatz wird gut durchmischt und gleichzeitig die Stoppuhr gestartet. Der Endpunkt der Gerinnung wird in üblicher Weise mit der Platinöse bestimmt und ist dann erreicht, wenn eine erste weißliche Trübung zu erkennen ist. Der entsprechende Fibrinogengehalt ist einer Bezugskurve zu entnehmen.

Bei zu langen Gerinnungszeiten kann das Plasma 1 : 5 verdünnt werden; der gefundene Fibrinogengehalt ist dann durch 2 zu dividieren. Bei extrem kurzen Gerinnungszeiten wird das Plasma 1 : 20 verdünnt, wobei der gefundene Fibrinogengehalt entsprechend mit 2 multipliziert werden muß.

Normwert: 180 - 350 mg%

3.4.3 Lasernephelometrische Methode

Die Methode der Lasernephelometrie gehört zu den immunologischen Bestimmungsmethoden. Das Prinzip beruht auf der Messung von Immunpräzipitaten, die durch Antigen-Antikörper-Reaktionen (Fibrinogen + Antiserum) entstanden sind. Die Lasernephelometrie registriert dabei das von den suspendierten Immunpräzipitaten im Strahlengang erzeugte Streulicht, während der Primärstrahl nach Durchtritt durch die Meßküvette mit einer Lichtfalle eliminiert wird. Das am Photodetektor erhaltene elektrische Signal ist der Streulichtintensität direkt proportional und im aufsteigenden Ast der sogenannten "Heidelberger Kurve" ein Maß für die Konzentration des zu bestimmenden Proteins.

Durchführung der Bestimmung:

Für die Bestimmung des Fibrinogens wird Citratplasma eingesetzt, das unter gleichen Bedingungen wie für die Ge-

rinnungsanalysen gewonnen wird. Die Plasmaproben wurden bis zur Analyse tiefgefroren (unter minus 20 ° C) zwischengelagert.

Nach dem Auftauen im Wasserbad muß darauf geachtet werden, daß sich beim leichten Bewegen der Lösung keine Schlieren mehr zeigen. Eventuell auftretende leichte Trübungen können durch 20minütige Zentrifugation (4000 U/min) oder durch eine 1/2 bis 1minütige Frigen^R-Behandlung auf einem Vortexmischer und anschließender 10minütiger Zentrifugation (3000 U/min) entfernt werden. Verdünnungen der Patientenplasmen werden mit isotoner NaCl-Lösung durchgeführt; Blindwerte von 0,5 bis 0,8 V sollten dabei nicht überschritten werden.

Die Antiseren zur Bestimmung von Gerinnungsfaktoren im Lasernephelometer enthalten EDTA (Äthylendiamintetraacetat) zur Verhinderung der Gerinnungsbildung in den Reaktionsansätzen. Zum Gebrauch werden sie mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Zur Erstellung der Bezugskurven wird ein frisch gepooltes Mischplasma von mindestens 10 Normalpersonen verwendet.

Normwert: 200 - 450 mg%

Im Gerinnungslabor wurde bei jedem Patienten vor der Behandlung routinemäßig der Streptokinase-Resistenztest durchgeführt.

III. SYSTEMISCHE LYSE

14 Patienten wurden ausschließlich mit Streptokinase behandelt. Lysen mit Urokinasen wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt. Die Gesamtdosen lagen in der Größenordnung von mehreren Millionen Einheiten Streptokinase.

1. Beschreibung der Methodik (vergleiche Theoretischer Teil IV.2.1)

Behandlungsgrundlage war das in IV.2.1 (Theoretischer Teil) erläuterte standardisierte Schema. Über eine intravenöse Infusion wurde die Anfangsdosis von 250000 E Streptokinase appliziert. Im weiteren Verlauf wurde die Behandlung mit einer stündlichen Dosis von 100000 E Streptokinase weitergeführt bzw. so dosiert, daß die Thrombinzeit das 3fache des Normalwertes nicht unterschritt. Die Dauer der Therapie richtete sich nach der Indikation und dem klinischen Erfolg.

2. Blutentnahme

Bei der systemischen Lyse wurden die Blutentnahmen jeweils vor Therapie, 4 Stunden nach Beginn und - zur Überwachung der Behandlung - an jedem darauffolgenden Tag durchgeführt. Ansonsten waren die einzelnen Schritte und Vorgänge der Blutentnahme identisch mit denen der Katheterlyse (vergleiche II.2).

3. Gerinnungsbestimmungen

Die Gerinnungsanalysen wurden nach den gleichen Prinzipien wie bei der Katheterlyse durchgeführt (vergleiche II.3).

Tabelle 2: Katheterlyse mit Streptokinase: Tabellarische Zusammenfassung aller Ergebnisse

Pat.	Quick (%)			PTT (s)			Thrombinzeit (s)			Fibrinogen-grav. (mg%)			Fibrinogen-CLAUSS (mg%)			Fibrinogen-Laser (mg%)			Dosis x 10 ³	SKRT x 10 ³
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c		
1	100	100	100	26	32	34	20	20	20	-	488	519	355	390	449	366	362	392	3	320
2	72	71	67	31	33	33	20	20	19	-	-	-	278	376	376	-	-	-	4	80
3	77	71	63	35	29	32	17	20	19	607	517	565	455	426	455	456	423	500	6	80
4	99	94	100	27	29	28	21	19	19	239	319	246	258	161	163	223	188	262	8	80
5	100	90	90	32	33	31	18	19	18	369	333	391	455	377	455	-	-	-	9	800
6	100	100	-	29	28	-	21	20	-	649	649	-	455	455	-	534	520	-	15	-
7	100	100	100	31	27	36	18	20	16	752	696	726	455	455	455	552	509	495	16	80
8	88	86	81	36	31	33	17	22	24	572	492	550	436	377	402	574	499	574	21	160
9	74	69	70	39	36	42	22	25	23	603	519	436	382	350	286	484	472	418	27	240
10	71	73	-	30	34	-	20	22	-	440	451	-	350	305	-	409	455	-	27	-
11	92	71	96	31	29	28	18	23	17	396	330	419	288	254	297	108	131	242	37	800
12	92	65	94	41	39	35	18	22	21	-	-	-	455	455	322	-	-	-	48	320
13	100	63	62	27	43	28	17	34	28	495	-	253	386	60	125	450	394	238	51	40
14	77	79	100	30	24	25	21	20	20	968	924	-	455	455	455	662	606	592	52	320
15	100	45	57	36	31	33	18	40	29	-	-	-	455	128	212	-	-	-	53	40
16	87	39	71	27	41	34	16	33	29	488	333	266	390	91	150	486	273	-	54	80
17	98	48	59	33	37	34	22	41	41	178	338	198	245	45	103	205	167	153	60	160
18	87	73	96	37	39	38	22	24	26	422	380	506	285	290	402	283	292	355	60	240
19	100	48	62	30	48	34	21	34	26	440	291	351	455	198	411	-	-	-	61	80
20	100	90	80	27	28	30	18	18	15	202	189	216	300	172	276	176	209	221	63	160
21	90	49	-	27	40	-	18	38	-	979	616	-	455	122	-	770	430	-	67	160
22	84	78	92	34	29	29	23	24	18	345	292	334	244	244	274	274	331	385	70	320
23	94	44	49	33	51	27	19	44	30	484	272	-	333	38	107	252	-	186	70	-
24	100	100	100	27	30	32	19	28	19	321	257	312	264	217	260	268	282	205	70	-

Fortsetzung Tabelle 2:

Pat.	Quick (%)			PTT (s)			Thrombinzeit (s)			Fibrinogen-grav. (mg%)			Fibrinogen-CLAUSS (mg%)			Fibrinogen-Laser (mg%)			Dosis x 10 ³	SKRT ³ x 10 ³
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c		
25	77	71	63	31	36	32	16	28	27	823	563	447	455	185	377	574	541	448	70	160
26	81	59	49	34	63	35	22	180	39	345	266	257	305	127	120	283	205	164	70	80
27	90	65	-	36	39	-	23	49	-	-	-	-	455	118	-	436	454	-	70	-
28	100	27	70	33	86	34	22	99	26	407	-	188	326	47	115	329	316	187	70	40
29	59	36	45	33	55	31	27	51	35	-	-	-	431	59	200	-	-	-	70	-
30	90	59	78	31	40	29	22	57	37	339	-	220	272	31	133	268	221	226	70	160
31	95	65	-	37	50	-	22	46	-	440	233	-	407	288	-	248	236	-	72	80
32	44	47	53	35	40	41	23	36	20	502	-	359	411	102	373	492	416	328	72	160
33	97	69	58	27	30	36	17	37	35	453	-	330	377	133	174	395	300	294	75	40
34	100	95	85	35	32	32	19	39	23	440	-	407	437	196	274	360	368	277	76	160
35	100	89	90	29	24	25	21	29	21	774	605	660	455	455	455	598	535	520	76	240
36	100	100	-	36	37	-	27	27	-	429	339	-	407	288	-	405	488	-	76	800
37	100	49	73	31	51	32	17	41	29	493	275	-	386	42	133	-	-	-	76	40
38	100	85	64	33	49	39	18	34	34	354	-	198	278	56	121	326	265	242	76	80
39	100	89	85	28	30	31	20	31	23	462	348	326	435	210	212	363	321	268	77	240
40	68	80	44	34	42	35	15	34	23	950	453	502	455	192	411	691	589	492	78	160
41	95	80	85	24	27	27	18	24	19	449	334	403	455	232	402	395	319	357	78	320
42	78	66	-	33	31	-	21	20	-	464	381	-	407	402	-	358	310	-	79	800
43	61	41	49	30	48	36	18	39	30	516	298	258	431	93	235	227	130	295	80	160
44	100	42	65	-	40	35	21	43	32	539	341	343	386	72	168	428	283	315	82	160
45	100	68	95	29	30	30	17	22	20	398	303	393	278	181	272	274	257	254	87	320
46	99	67	99	32	29	33	22	30	30	547	387	440	359	175	347	376	342	317	87	160
47	100	53	62	29	47	33	16	37	24	495	319	264	347	40	152	344	311	211	87	80
48	84	32	48	33	57	33	19	39	31	-	-	-	455	134	282	-	-	-	88	160
49	98	24	48	27	57	33	23	61	29	-	-	-	443	25	150	-	-	-	90	80

Pat.	Quick (%)			PTT (s)			Thrombinzeit (s)			Fibrinogen-grav. (mg%)			Fibrinogen-CLAUSS (mg%)			Fibrinogen-Laser (mg%)			Dosis x 10 ³	SKRT x 10 ³
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c		
50	65	35	38	34	43	36	21	51	26	418	209	352	386	123	262	293	195	407	93	240
51	100	49	91	29	42	28	18	37	23	376	275	-	260	61	170	228	-	220	94	160
52	100	32	81	33	59	31	20	61	26	325	178	220	278	58	148	-	-	-	95	40
53	92	38	49	40	55	48	20	37	24	-	-	-	286	139	316	-	-	-	100	80
54	75	51	49	34	31	39	28	32	36	651	539	497	455	437	336	572	531	517	100	160
55	96	35	90	33	66	30	18	49	21	517	-	353	386	28	208	-	-	-	101	80
56	96	49	78	32	56	37	18	51	24	-	148	359	302	20	180	349	203	315	104	160
57	100	80	81	31	30	29	24	26	25	338	319	343	254	168	310	328	333	338	104	320
58	100	100	-	28	29	-	20	31	-	561	455	-	386	266	-	-	-	-	105	240
59	98	23	41	35	68	35	21	52	27	-	-	-	304	52	163	-	-	-	110	40
60	73	44	-	37	48	-	33	19	-	-	-	-	143	208	-	-	-	-	110	80
61	98	43	95	32	33	31	18	26	20	517	-	583	420	280	386	-	-	-	117	600
62	100	55	73	36	30	38	22	38	31	450	350	315	350	223	188	389	338	304	120	160
63	97	43	-	33	53	-	12	33	-	440	216	-	398	52	-	312	209	-	129	40
64	56	27	38	29	67	57	-	43	28	-	-	-	490	137	262	-	-	-	135	-
65	68	29	41	29	58	38	19	180	48	739	440	440	455	104	178	562	491	482	138	160
66	87	45	71	38	57	37	-	-	-	518	282	310	-	-	-	132	-	129	140	-
67	100	67	70	34	33	34	21	24	23	429	337	394	300	274	288	418	259	369	160	600
68	97	23	74	35	106	-	23	107	-	748	345	-	431	69	280	682	518	-	180	80
69	93	37	72	32	58	36	21	61	47	550	319	262	407	33	152	445	325	362	202	40
70	100	31	63	38	77	77	21	57	41	458	220	189	455	24	123	389	302	362	210	240

a = vor Lyse

b = unmittelbar nach Lyse

c = 24 Stunden nach Lyse

SKRT = Streptokinase-Resistenztest

Die Werte sind in aufsteigender Dosis geordnet

IV. ERGEBNISSE

1. Katheterlyse mit Streptokinase

Die Untersuchung bezieht sich auf die Werte vor der Behandlung, unmittelbar danach und 24 Stunden nach Therapie. Es war nicht möglich, alle Patienten (z. B. aus Verlegungsgründen) über diesen Zeitraum zu beobachten.

1.1 Verhalten der Gerinnungsparameter

Sämtliche ermittelten Werte sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

1.1.1 Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ)

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Katheterlyse mit Streptokinase;
Thromboplastinzeit nach Quick (in %)

	vor Lyse	post	24 h post
n	70	70	60
$\bar{x}$	89,5	60,4	71,5
s	15,2	23,2	18,9
max	100	100	100
min	44	23	38

Tabelle 4 soll die prozentuale Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche veranschaulichen.

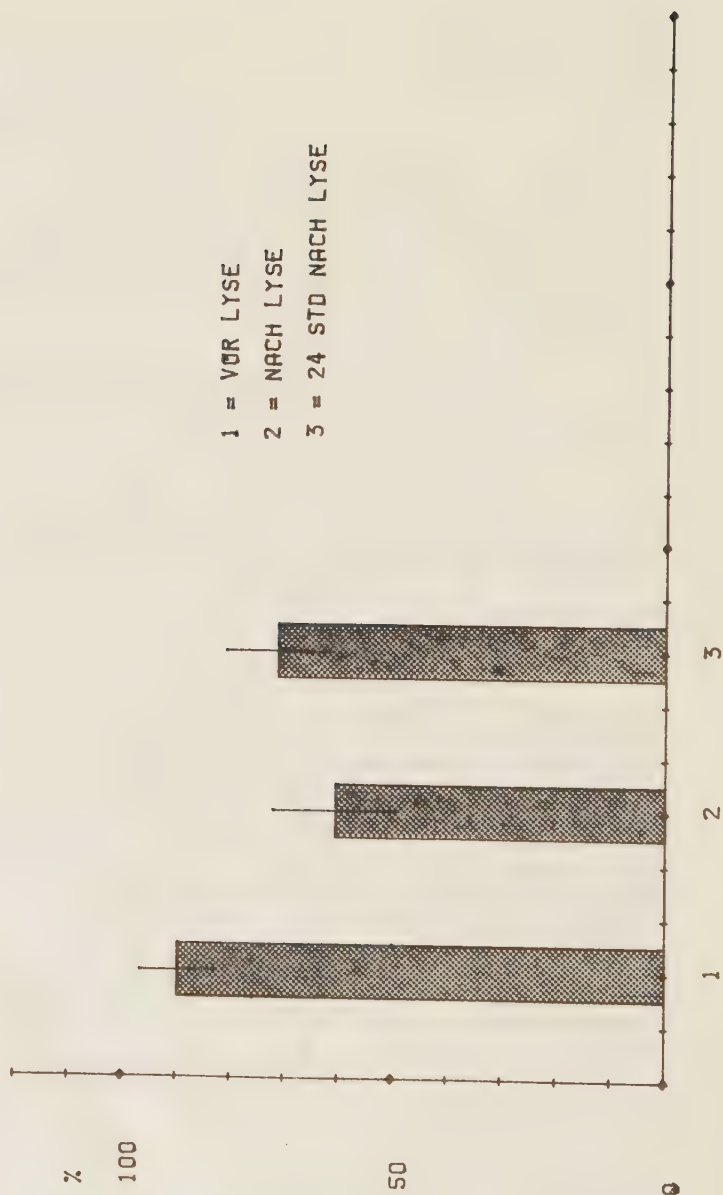
Tabelle 4: Katheterlyse mit Streptokinase;
Thromboplastinzeit nach Quick
Prozentuale Verteilung der Patienten

Wertebereich	vor Lyse	post	24 h post
100 - 70 % (Normbereich)	90	36	56
69 - 50 %	9	21	22
49 - 30 %	1	34	22
unter 30 %	0	9	0
Gesamt %	100	100	100

Tab. 3 und Tab. 4 zeigen, daß es nach Lyse größtenteils nur zu einer flüchtigen Quickwert-Erniedrigung kommt. Lediglich bei 8,6 % der Patienten sinken die Werte unmittelbar nach Lyse unter 30 %, allerdings unterschreitet kein Wert den bei der Marcumar-Behandlung üblichen therapeutischen Bereich (15 - 25 %). Bereits 24 Stunden nach Therapie liegen knapp 80 % der Patienten über 50 %, mehr als die Hälfte bereits im Normbereich.
(Siehe auch Abb. 1)

Auf die Dosisabhängigkeit soll weiter hinten eingegangen werden.

Abb. 1: *QUICKWERT NACH KATHETERLYSE



1.1.2 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Katheterlyse mit Streptokinase;
Partielle Thromboplastinzeit (in s)

	vor Lyse	post	24 h post
n	69	70	59
$\bar{x}$	30,5	42,0	34,3
s	5,8	16,2	7,8
max	41	106	77
min	24	24	25

Tabelle 6 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche.

Tabelle 6: Katheterlyse mit Streptokinase;
Partielle Thromboplastinzeit
Prozentuale Verteilung der Patienten

Wertebereich	vor Lyse	post	24 h post
25 - 38 s (Normbereich)	96	47	88
39 - 50 s	4	26	8
51 - 70 s	-	23	2
über 70 s	-	4	2
Gesamt %	100	100	100

Auch bei der PTT sehen wir unmittelbar nach Behandlung eine Aktivierung, die jedoch wiederum nur flüchtiger Natur ist. Etwa die Hälfte der Patienten bleibt nach der Lyse im Normbereich, während 24 Stunden nach der Behandlung sich die Werte bei knapp 90 % wieder normalisiert haben. Lediglich bei 2 % ($n = 1$) ist die PTT nach einem Tag noch auf über 70 s erhöht.

1.1.3 Thrombinzeit (PTZ)

Die Thrombinzeit dürfte wohl der wichtigste Gerinnungsparameter bei einer thrombolytischen Therapie sein. Sie ist ein gutes Maß für die Menge der bei der Lyse entstandenen Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte.

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte ($\max$) und Minimalwerte ($\min$) sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 7: Katheterlyse mit Streptokinase;
Thrombinzeit (in s)

	vor Lyse	post	24 h post
n	68	69	58
$\bar{x}$	20,1	39,4	25,4
s	3,2	29,9	8,4
max	33	180	48
min	12	18	15

Die Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche soll Tabelle 8 veranschaulichen.

Tabelle 8: Katheterlyse mit Streptokinase;
Thrombinzeit
Prozentuale Verteilung der Patienten

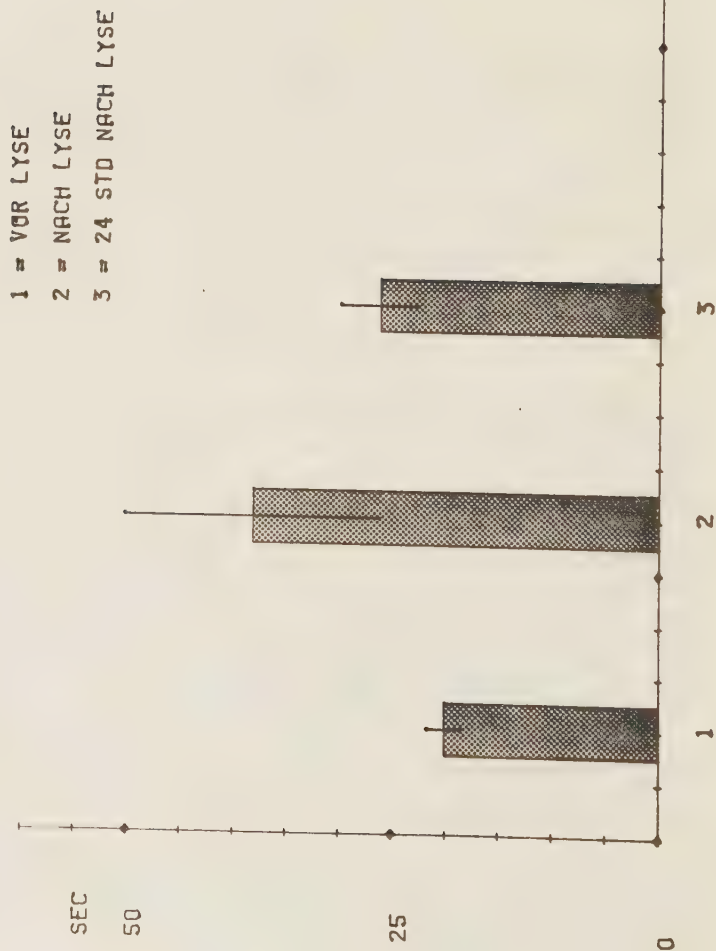
Wertebereich	vor Lyse	post	24 h post
17 - 24 s (Normbereich)	94	29	48
25 - 40 s	6	39	45
41 - 110 s	-	29	7
über 110 s	-	3	-
Gesamt %	100	100	100

Auf eine nur flüchtige Aktivierung des Gerinnungssystems bei der Katheterlyse weist auch die Thrombinzeit hin. Etwa ein Drittel der Patienten zeigt nach Lyse eine Erhöhung der PTZ auf über 40 s. 90 % davon liegen zwischen 40 s und 110 s, also einem Bereich, der bei der systemischen Streptokinasetherapie oder bei Heparinisierung durchaus therapeutisch erwünscht ist. Bereits 24 Stunden nach Therapie finden wir nur noch bei 7 % der Patienten auf über 40 s erhöhte Werte (max = 48 s).
(Siehe auch Abb. 2)

Eine Korrelation der Thrombinzeit zur verwendeten Dosis soll weiter hinten besprochen werden.

Auf die bei der Thrombinzeitbestimmung interessanten Zusammenhänge mit der Fibrinolyseaktivierung wird an anderer Stelle eingegangen.

Abb. 2: *THROMBINZEIT NACH KATHETERLYSE



1.1.4 Fibrinogenspiegel

1.1.4 a) Gravimetrische Methode

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

(In seltenen Fällen war unmittelbar nach der Lysebehandlung eine Bestimmung nicht möglich, da das ausgefallene Fibrinogen nicht am Glasstab haften blieb).

Tabelle 9: Katheterlyse mit Streptokinase;
Fibrinogen: Gravimetrische Methode (in mg%)

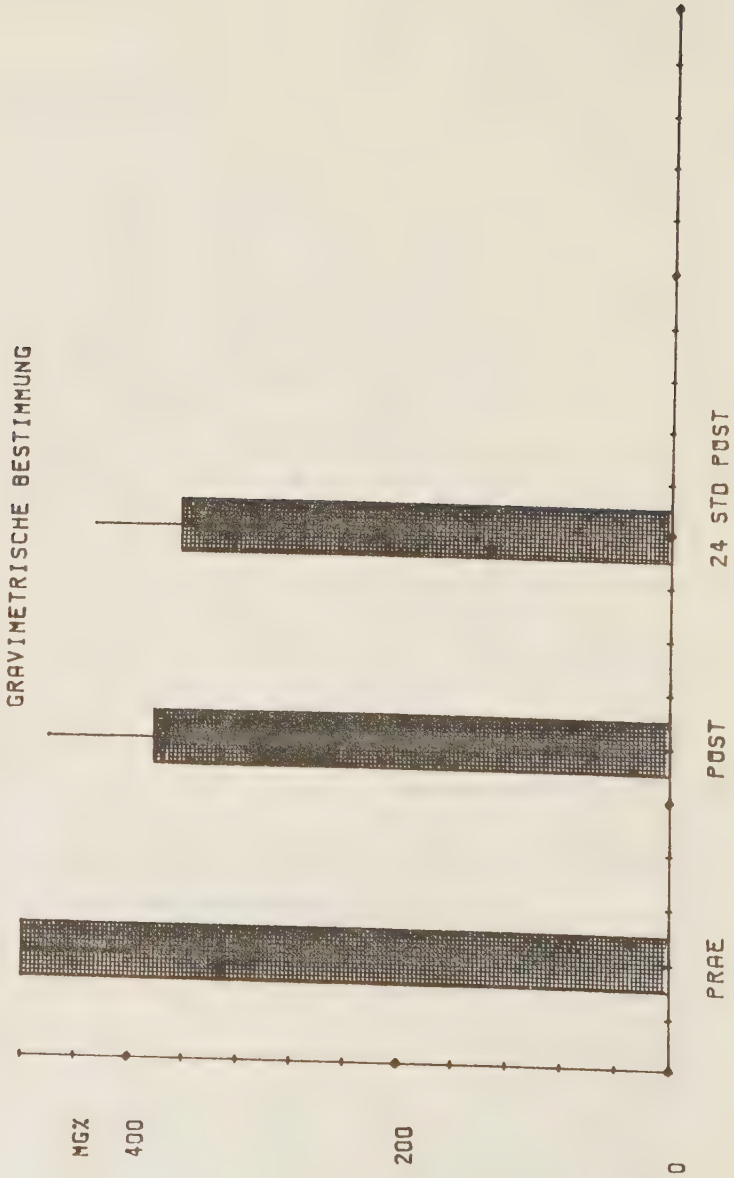
	vor Lyse	post	24 h post
n	58	50	47
$\bar{x}$	499,5	377,7	364,2
s	170,5	143,0	126,7
max	979	924	726
min	178	148	186

Die folgende Tabelle veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche.

Tabelle 10: Katheterlyse mit Streptokinase;
Fibrinogen: Gravimetrische Methode
Prozentuale Verteilung der Patienten

Wertebereich	vor Lyse	post	24 h post
200 - 400 mg% (Normbereich)	98	94	89
100 - 200 mg%	2	6	11
unter 100 mg%	-	-	-
Gesamt %	100	100	100

Abb. 3: FIBRINGENSPIEGEL NACH KATHETERLYSE



Die Fibrinogenbestimmung mit der gravimetrischen Methode zeigt sehr deutlich den Charakter der passageren, durch aus geringfügigen Alteration des haemostaseologischen Gleichgewichts. Die Werte nahezu aller Patienten bleiben unmittelbar nach Lyse im Normbereich (in 94 % der Fälle). Der Mittelwert $\bar{x}$ von 499,5 mg% vor der Lyse sinkt allerdings auf 377,7 mg% nach der Lyse und auf 364,2 mg% 24 Stunden nach Behandlung (Norm: 200 - 400 mg%). Bei keinem der Patienten fällt der Wert unter 100 mg% ab. (Siehe auch Abb. 3)

Ein Vergleich der drei angewandten Methoden der Fibrinogenbestimmung soll weiter hinten besprochen werden.

1.1.4 b) Methode nach CLAUSS

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 11: Katheterlyse mit Streptokinase;
Fibrinogen: Methode nach CLAUSS (in mg%)

	vor Lyse	post	24 h post
n	69	69	59
$\bar{x}$	381,3	189,4	262,5
s	65,9	135,7	111,8
max	490	455	455
min	143	20	103

Tabelle 12 soll die prozentuale Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich ausgewählte Wertebereiche veranschaulichen.

Tabelle 12: Katheterlyse mit Streptokinase;
Fibrinogen: Methode nach CLAUSS
Prozentuale Verteilung der Patienten

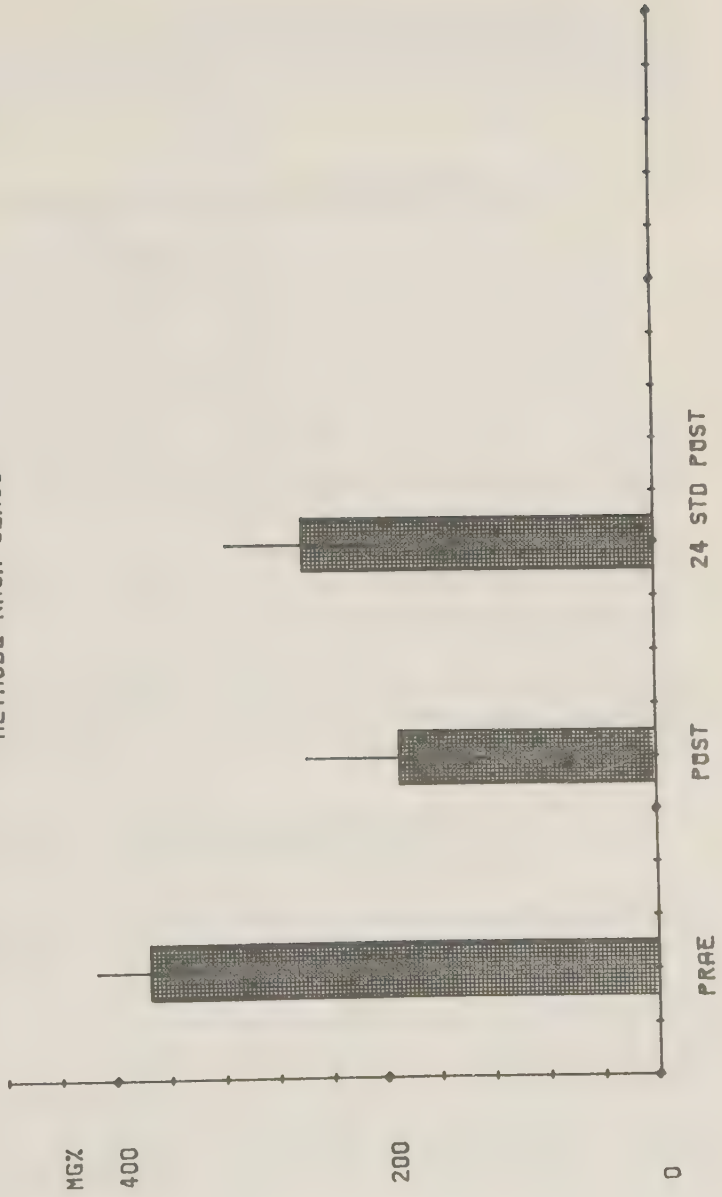
Wertebereich	vor Lyse	post	24 h post
180 - 350 mg% (Normbereich)	99	46	66
100 - 180 mg%	1	22	34
100 - 50 mg%	-	16	-
unter 50 mg%	-	16	-
Gesamt %	100	100	100

Die Fibrinogenbestimmung mit der Methode nach CLAUSS, eine modifizierte Thrombinzeitbestimmung, scheint als Kontrollparameter für die thrombolytische Therapie nicht geeignet zu sein. Durch die Menge der bei der Lyse entstandenen Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte fallen die Werte nach Behandlung zu einem nicht unerheblichen Prozentsatz in zum Teil nicht mehr meßbare Bereiche ab (unter 50 mg%). Die übrigen Werte werden zu niedrig angezeigt.

(Siehe auch Abb. 4)

Abb. 4: FIBRINOGENSPIEGEL NACH KATHETERLYSE

METHODE NACH CLAUS



1.1.4 c) Lasernephelometrische Methode

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 13: Katheterlyse mit Streptokinase;
Fibrinogen: Lasernephelometrische Methode (in mg%)

	vor Lyse	post	24 h post
n	54	51	43
$\bar{x}$	387,6	347,0	330,9
s	149,6	123,7	118,2
max	770	615	592
min	108	130	153

Zur Veranschaulichung der prozentualen Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche soll Tabelle 14 dienen.

Tabelle 14: Katheterlyse mit Streptokinase;
Fibrinogen: Lasernephelometrische Methode
Prozentuale Verteilung der Patienten

Wertebereich	vor Lyse	post	24 h post
200 - 450 mg% (Normbereich)	93	88	88
100 - 200 mg%	7	12	12
unter 100 mg%	-	-	-
Gesamt %	100	100	100

Die Lasernephelometrie bestätigt die mit der gravimetrischen Methode bestimmten Werte. Lediglich 12 % aller Patienten liegen unmittelbar nach Therapie und 24 Stunden später unterhalb des Normbereichs (= 200 - 450 mg%), aber nicht unter 100 mg%.

1.1.4 d) Vergleich der drei Methoden zur Fibrinogen- bestimmung

Ein Vergleich der gravimetrischen Bestimmung mit der Methode nach CLAUSS und der Lasernephelometrie zeigt, daß die erstgenannte Methode die besten Ergebnisse (vor allem unmittelbar nach Lyse) zu liefern scheint. Als unbrauchbare posttherapeutische Kontrolle erweist sich die Bestimmung nach CLAUSS.

Die modifizierte Thrombinzeitbestimmung ergibt unmittelbar nach Lyse - beeinflußt durch die Vielzahl der entstandenen Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte - viel zu niedrige oder in einigen Fällen sogar nicht mehr zu bestimmende Werte an. Darüber hinaus ergab sich im Vergleich zur Thrombinzeit eine sehr gute Korrelation. Der hohe negative Korrelationskoeffizient ($r = -0,7$) zeigt, daß der Abfall des mit der Methode nach CLAUSS bestimmten Fibrinogens eine enge Beziehung zum Anstieg der Thrombinzeit aufweist.

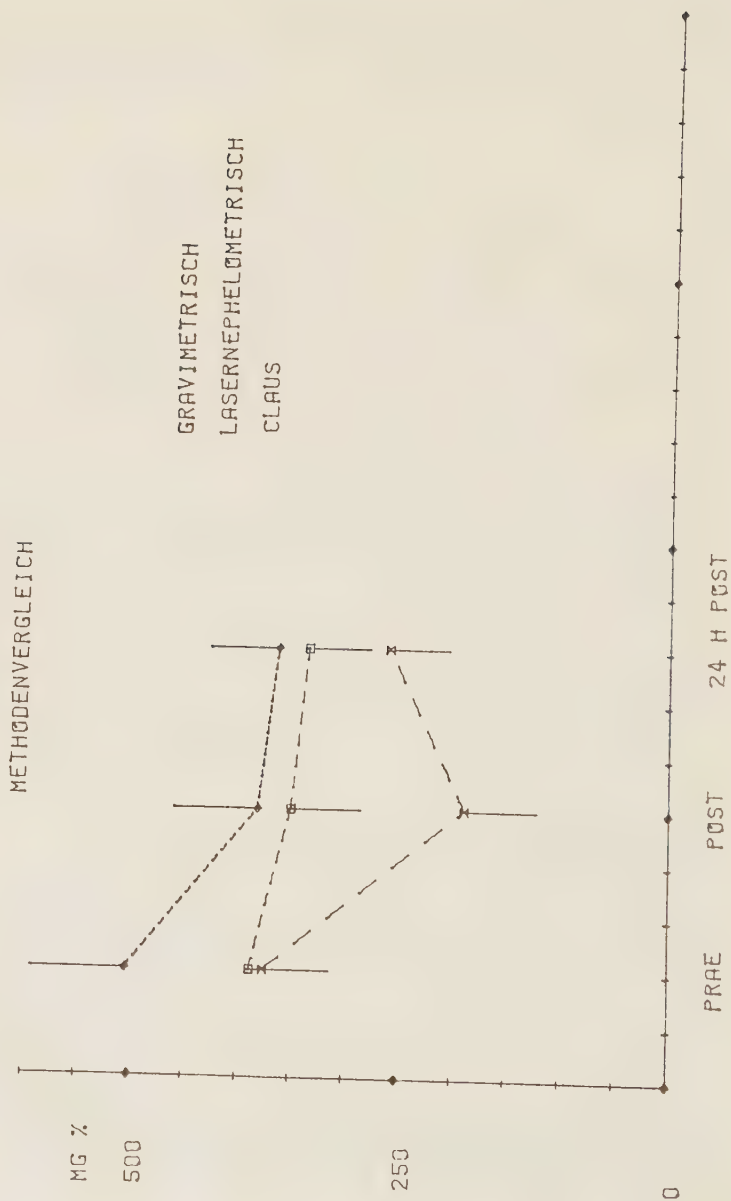
Die Methode nach CLAUSS sollte also bei der thrombolytischen Therapie nicht als Kontrollparameter verwendet werden.

Im Vergleich zur gravimetrischen Bestimmung überhöhte Werte liefert die Lasernephelometrie. Möglicherweise gehen immunologisch wirksame Spaltprodukte in die Messung ein.

Eine sofortige Fibrinogenbestimmung im Anschluß an die Therapie ist bei der gravimetrischen Methode nicht möglich, da das gewonnene Fibrinogen über 24 Stunden im Brutschrank (100 ° C) getrocknet werden muß.

(Siehe auch Abb. 5)

Abb. 5: *FIBRINOGENSPIEGEL NACH KATHETERLYSE



Die Bestimmung der Thrombinzeit als ein gutes Maß für die entstandenen Spaltprodukte dürfte die sinnvollste Methode zur Messung der Fibrinogenolyse im Anschluß an die Therapie sein.

Auf die Beeinflussung des fibrinolytischen Systems bei der Katheterlyse wird an anderer Stelle eingegangen.

1.2 Korrelation zur verwendeten Dosis

Für den Quick-Wert, die Thrombinzeit und die gravimetrische Fibrinogenbestimmung wurden die unmittelbar nach Lyse ermittelten Werte aller Patienten in Korrelation zur verwendeten Dosis gesetzt. Dabei zeigen die Korrelationskoeffizienten bei allen drei Parametern eine lineare bzw. reziproke Korrelation.

- | | |
|---|--------------|
| a) Korrelation Quick-Wert zu Dosis: | $r = - 0,55$ |
| b) Korrelation Fibrinogen (Grav. Methode) zu Dosis: | $r = - 0,38$ |
| c) Korrelation Thrombinzeit zu Dosis: | $r = + 0,40$ |

Darüber hinaus wurden die Patienten in drei Dosisbereiche eingeteilt, bei denen eine getrennte Berechnung der Werte (Quick, Thrombinzeit, Fibrinogen gravimetrisch) unmittelbar nach Lyse durchgeführt wurde (siehe Tabelle 15).

- | | | |
|--------------|---------------------------------|----------------------|
| a) Gruppe 1: | 3000 - 70000 E Streptokinase | $(\bar{x} = 46000)$ |
| b) Gruppe 2: | 71000 - 100000 E Streptokinase | $(\bar{x} = 82000)$ |
| c) Gruppe 3: | 101000 - 210000 E Streptokinase | $(\bar{x} = 131000)$ |

Hinsichtlich der Ausgangswerte, des Streptokinase-Resistenztestes und des Durchschnittsalters besteht bei den Gruppen nahezu völlige Übereinstimmung.

Abb. 5: Korrelation zur verwendeten Dosis
Thrombinzeit post Katheterlyse mit Streptokinase

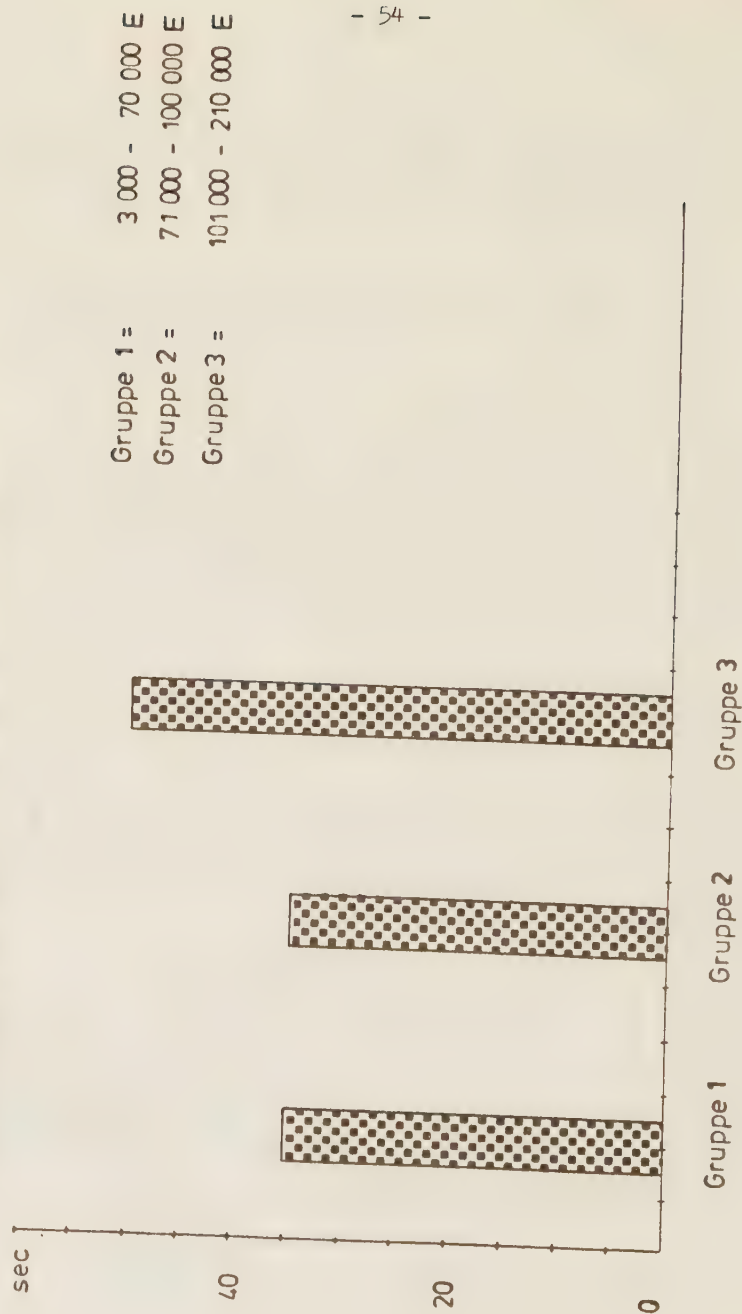


Tabelle 15: Katheterlyse mit Streptokinase;
Durchschnittswerte der Gruppen 1, 2 und 3
unmittelbar nach Lyse

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Quick $\bar{x}$ (%)	68,8	61,7	45,7
PTZ $\bar{x}$ (s)	36,5	36,4	50,9
F'gen $\bar{x}$ (mg%)	432,5	329,8	330,8

Nimmt man die unmittelbar nach Lyse ermittelten Durchschnittswerte aller behandelten Patienten zum Vergleich (Quick: $\bar{x}$ = 60,4 %; PTZ: $\bar{x}$ = 39,4 s; F'gen: $\bar{x}$ = 377,7 mg%), so weichen die Werte von Gruppe 1 und 2 nur wenig nach oben oder unten ab, während Gruppe 3 doch recht deutliche Unterschiede zeigt. Zusammenfassend können wir sagen, daß das Verhalten der Gerinnungsparameter eine Abhängigkeit zur verwendeten Dosis erkennen läßt (vor allem bei Dosen über 100000 E Streptokinase).

(Siehe auch Abb. 6)

1.3 Korrelation zum Streptokinase-Resistenztest (SKRT)

Bei jedem Patienten wurde im haemostaseologischen Labor vor der Behandlung routinemäßig der Streptokinase-Resistenztest bestimmt (siehe Tabelle 2).

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen den unmittelbar nach Lyse ermittelten Thrombinzeit-Werten aller behandelten Patienten mit dem jeweiligen Streptokinase-Resistenz-Titer ergab einen Wert von $r = -0,28$.

Wiederum wurden die Patienten in drei willkürlich gewählte Bereiche mit steigendem SKRT eingeteilt.

- a) Gruppe 1: 40000 E; 80000 E
- b) Gruppe 2: 160000 E; 240000 E
- c) Gruppe 3: 320000 E; 600000 E; 800000 E und darüber

Die verschiedenen Gruppen zeigen hinsichtlich Durchschnittsalter, Ausgangswerten und verwendeter Dosis nahezu völlige Übereinstimmung.

Berücksichtigt wurden wiederum die Parameter Quick-Wert (TFZ), Thrombinzeit (PTZ) und gravimetrisch bestimmtes Fibrinogen (F'gen).

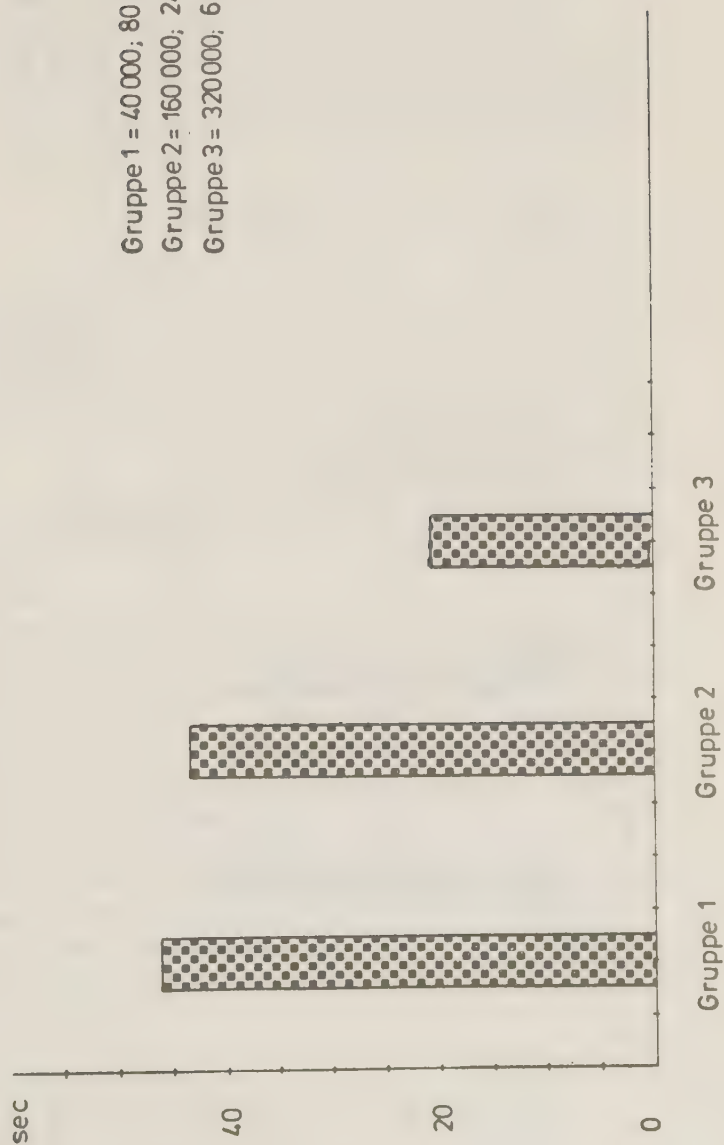
Tabelle 16: Katheterlyse mit Streptokinase;
Durchschnittswerte der Gruppen 1, 2 und 3
unmittelbar nach Lyse

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Quick $\bar{x}$ (%)	51,5	59,6	75,9
PTZ $\bar{x}$ (s)	47,5	43,2	21,8
F'gen $\bar{x}$ (mg%)	335,8	386,8	398,2

Es fällt auf, daß die Quick- und PTZ-Werte von Gruppe 3 recht deutlich über bzw. unter den durchschnittlichen Berechnungen von Gruppe 1 und 2 liegen. Möglicherweise verhindern hohe Streptokinase-Antikörper-Titer größere, systemisch wirksame Effekte.

(Siehe auch Abb. 7)

Abb. 7: Korrelation zum Streptokinase-Resistenztest (SKRT)
Thrombinzeit post Katheterlyse mit Streptokinase



1.4 Korrelation zum Alter der Patienten

Ein Vergleich der Thrombinzeit-Werte aller Patienten zum jeweiligen Alter ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r = + 0,13$. Wiederum wurden die Patienten in drei willkürlich gewählte Altersgruppen eingeteilt und die Durchschnittswerte der Parameter Quick-Wert, Thrombinzeit und gravimetrisch bestimmtes Fibrinogen getrennt berechnet.

- a) Gruppe 1: 32 - 64 Jahre ($\bar{x} = 53,0$)
- b) Gruppe 2: 65 - 74 Jahre ($\bar{x} = 69,3$)
- c) Gruppe 3: 75 - 89 Jahre ($\bar{x} = 79,4$)

Hinsichtlich der Ausgangswerte, des Streptokinase-Resistenztestes und der durchschnittlichen Dosis besteht zwischen den drei Gruppen weitgehende Übereinstimmung. Lediglich der durchschnittliche Quick-Wert von Gruppe 3 vor Lyse liegt etwas unterhalb der Werte von Gruppe 1 und 2.

Tabelle 17: Katheterlyse mit Streptokinase;
Vergleich der Durchschnittswerte der
Gruppen 1, 2 und 3 unmittelbar nach Lyse

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Quick $\bar{x}$ (%)	70,4	61,4	52,1
PTZ $\bar{x}$ (s)	36,8	36,0	47,1
F'gen $\bar{x}$ (mg%)	385,7	324,2	427,5

Die Werte von Gruppe 3 liegen etwas unterhalb der durchschnittlichen Berechnungen von Gruppe 1 und 2. Eine Kontraindikation bei hohem Alter ergibt sich daraus jedoch nicht. (Siehe auch Abb. 8)

Abb. 8: Korrelation zum Alter der Patienten
Quickwert post Katheterlyse mit Streptokinase

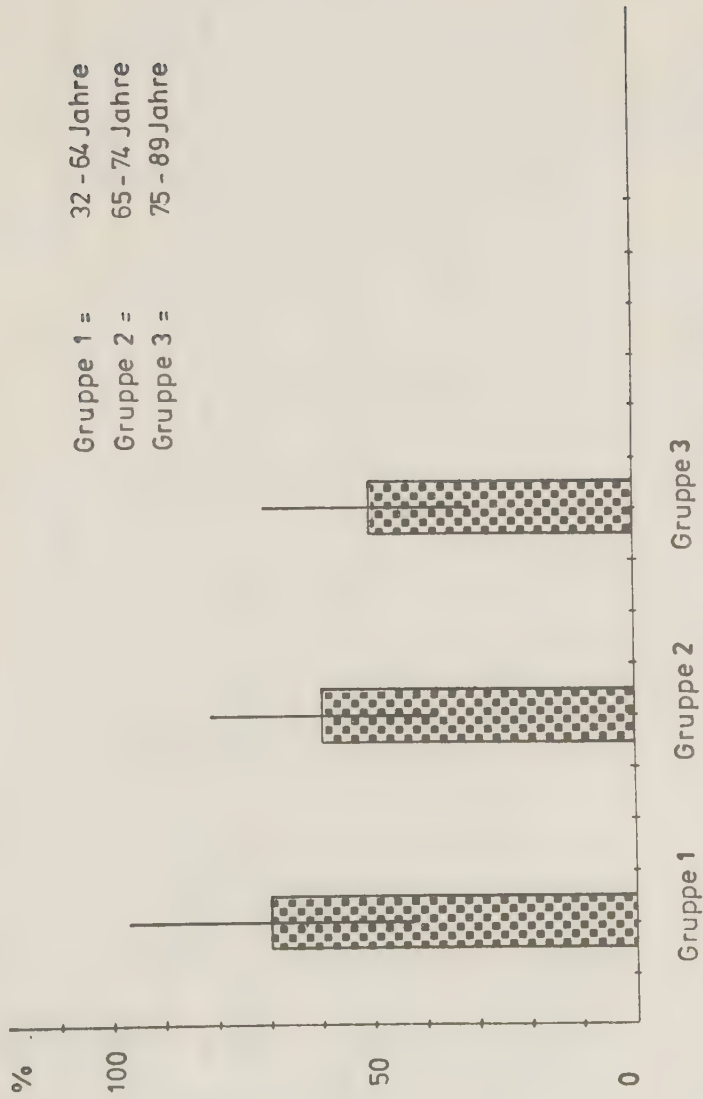


Tabelle 18: Katheterlyse mit Urokinase: Tabellarische Zusammenfassung aller Ergebnisse

Pat.	Quick (%)			PTT (s)			Thrombinzeit (s)			Fibrinogen- grav. (mg%)			Fibrinogen- CLAUSS (mg%)			Fibrinogen- Laser (mg%)			Dosis x 10 ³	SKRT. x 10 ³
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c		
1	93	98	88	29	25	26	22	21	26	440	396	426	382	350	280	405	346	365	27	800
2	50	61	50	39	35	39	20	23	18	-	-	-	270	200	315	-	-	-	41	600
3	100	96	93	33	33	33	21	21	19	567	436	470	455	386	368	529	409	436	100	80
4	100	100	100	34	35	34	26	26	22	-	363	420	326	276	298	272	277	334	120	800
5	98	86	88	35	32	32	20	22	20	607	554	510	431	455	431	466	-	430	120	800
6	100	98	95	25	28	29	17	18	16	510	431	473	437	393	443	379	381	455	120	320
7	87	53	71	30	34	31	20	23	19	356	369	413	368	322	398	180	127	-	140	-
8	75	56	81	33	32	29	24	27	22	358	352	343	320	150	300	301	324	364	145	80
9	100	100	100	31	31	28	21	22	19	323	297	-	305	280	347	284	256	301	160	80
10	92	78	-	37	37	-	23	22	-	331	220	-	242	188	-	149	166	-	180	320

a = vor Lyse
 b = unmittelbar nach Lyse
 c = 24 Stunden nach Lyse
 SKRT = Streptokinase-Resistenztest
 Die Werte sind in aufsteigender Dosis geordnet

2. Katheterlyse mit Urokinase

Eine Übersicht über die ermittelten Werte gibt Tabelle 18.

2.1 Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ)

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle 19: Katheterlyse mit Urokinase;
Thromboplastinzeit nach Quick (in %)

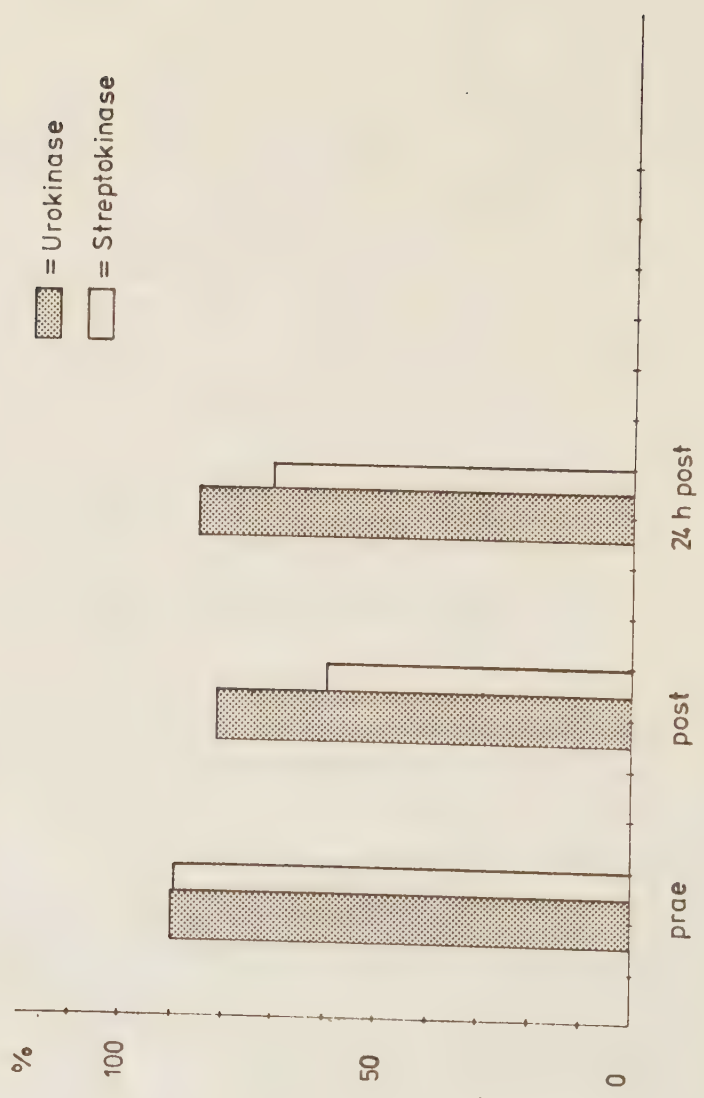
	vor Lyse	post	24 h post
n	10	10	9
$\bar{x}$	89,5	82,6	85,1
s	16,0	19,3	16,1
max	100	100	100
min	50	53	50

Eine prozentuale Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche veranschaulicht die folgende Tabelle.

Tabelle 20: Katheterlyse mit Urokinase;
Thromboplastinzeit nach Quick
Prozentuale Verteilung der Patienten

Wertebereich	vor Lyse	post	24 h post
100 - 70 % (Normbereich)	90	70	89
69 - 50 %	10	30	11
unter 50 %	-	-	-
Gesamt %	100	100	100

Abb. 9: Vergleich Katheterlyse Urokinase - Streptokinase
Quickwert



Wenn auch die Aussagekraft bei der beschränkten Fallzahl nur relativ ist, so lassen die Werte doch den bei Urokinase beschriebenen geringen Effekt (31, 44) auf das Gerinnungssystem erkennen. Der Quick-Wert sinkt auch bei höheren Dosen (bis 180000 E) nicht unter 50 % ab; 70 % der Patienten bleiben unmittelbar nach Lyse im Normbereich. 24 Stunden später haben bereits 90 % der Patienten den Normbereich wieder erreicht.

(Siehe auch Abb. 9)

2.2 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 21: Katheterlyse mit Urokinase;
Partielle Thromboplastinzeit (in s)

	vor Lyse	post	24 h post
n	10	10	9
$\bar{x}$	32,6	32,2	31,2
s	4,1	3,6	3,9
max	39	37	39
min	25	25	26

Erwähnenswert ist, daß die Werte aller Patienten unmittelbar nach Therapie im Normbereich (25 - 38 s) bleiben.

2.3 Thrombinzeit (PTZ)

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle 22: Katheterlyse mit Urokinase;
Thrombinzeit (in s)

	vor Lyse	post	24 h post
n	10	10	9
$\bar{x}$	21,4	22,5	20,1
s	2,5	2,5	2,9
max	26	27	26
min	17	18	16

Die folgende Tabelle soll die prozentuale Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche darstellen.

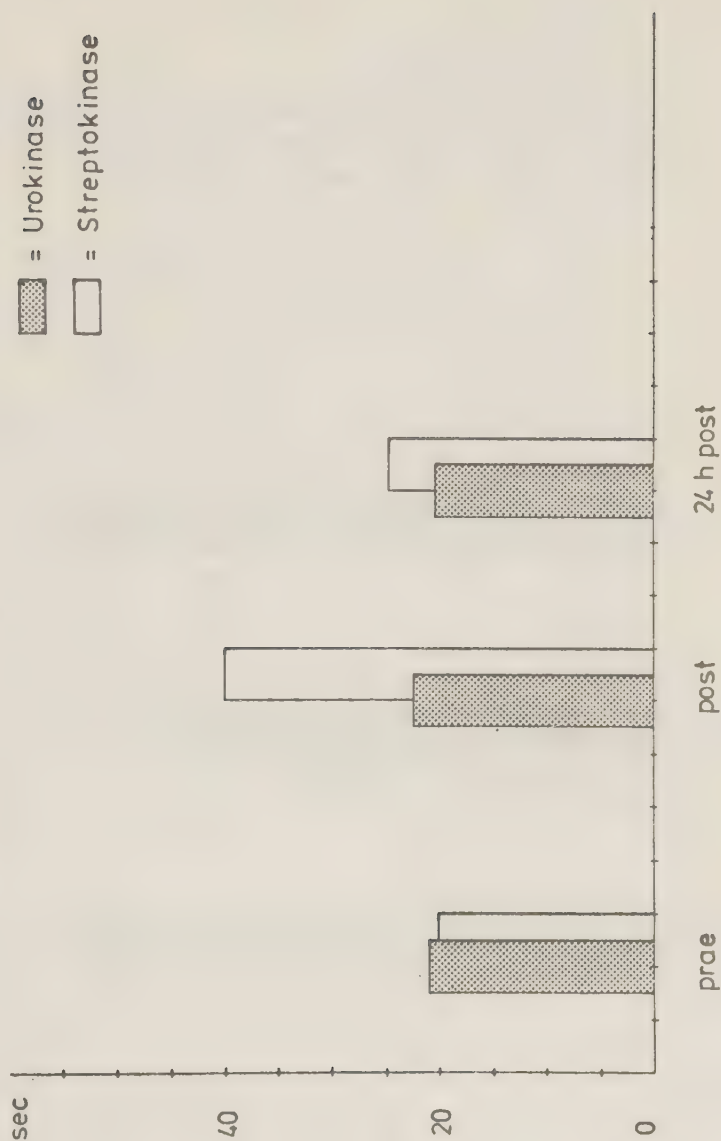
Tabelle 23: Katheterlyse mit Urokinase;
Thrombinzeit
Prozentuale Verteilung der Patienten

Wertebereich	vor Lyse	post	24 h post
17 - 24 s (Normbereich)	90	80	89
25 - 30 s	10	20	11
Gesamt %	100	100	100

Auch die Thrombinzeit zeigt eine nur sehr geringfügige Beeinflussung durch die fibrinolytische Wirkung von Urokinase. Die Werte nach der thrombolytischen Behandlung sind nicht über 30 s erhöht.

(Siehe auch Abb. 10)

Abb. 10: Vergleich Katheterlyse Urokinase - Streptokinase
Thrombinzeit



2.4 Fibrinogenspiegel

2.4.1 Gravimetrische Methode

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

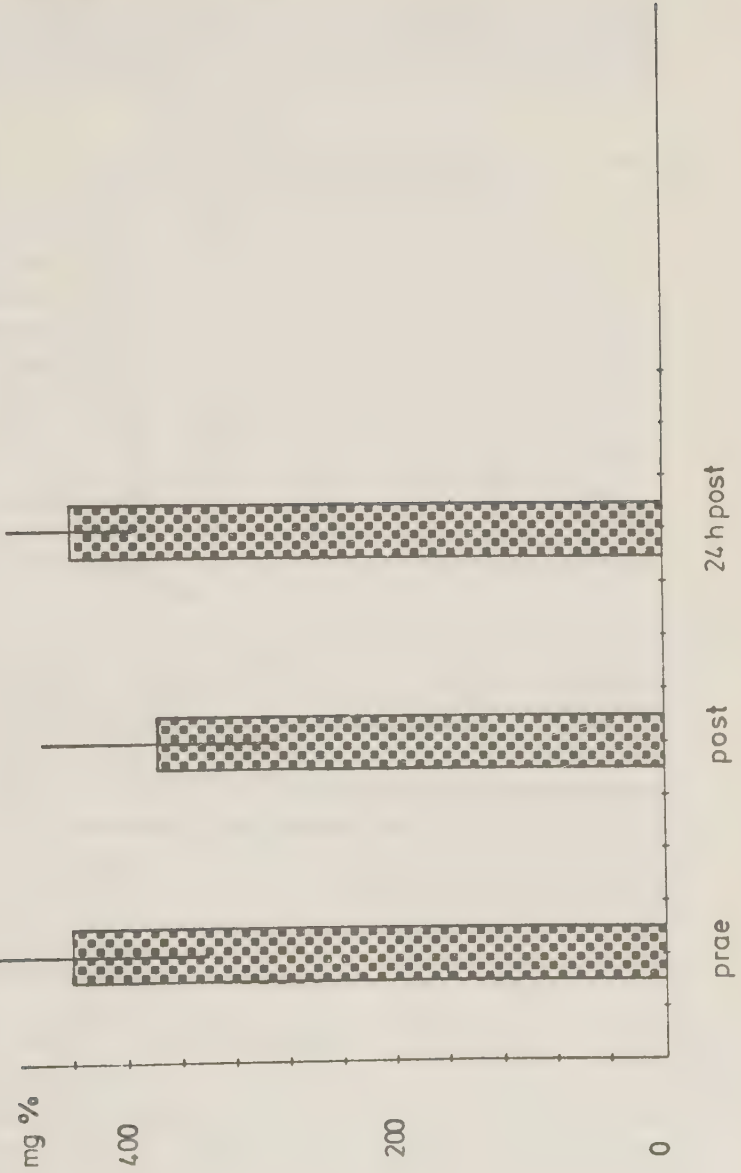
Tabelle 24: Katheterlyse mit Urokinase;
Fibrinogen: Gravimetrische Methode (in mg%)

	vor Lyse	post	24 h post
n	8	9	7
$\bar{x}$	436,5	379,8	436,4
s	112,2	93,5	54,1
max	607	554	510
min	323	220	343

Die unmittelbar nach Lyse ermittelten Werte liegen bei allen Patienten im Normbereich.

(Siehe auch Abb. 11)

Abb. 11:
Katheterlyse mit Urokinase: Fibrinogenspiegel
Gravimetrische Bestimmung



2.4.2 Methode nach CLAUSS

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 25: Katheterlyse mit Urokinase;
Fibrinogen: Methode nach CLAUSS (in mg%)

	vor Lyse	post	24 h post
n	10	10	9
$\bar{x}$	353,4	300,0	354,0
s	73,0	99,5	59,4
max	455	455	443
min	242	150	280

90 % der Patienten bleiben nach Lyse im Normbereich. Im Bereich von 100 - 180 mg% befinden sich lediglich 10 % (n = 1). Keiner der Werte liegt unter 100 mg%. Die lediglich geringfügige Änderung der Werte läßt auf eine nur mäßige Aktivierung des fibrinolytischen Systems schließen. (Auf die bei der Lysetherapie beschränkte Aussagekraft der Methode nach CLAUSS wird in IV.1.1.4 d verwiesen).

2.4.3 Lasernephelometrische Methode

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 26: Katheterlyse mit Urokinase;
Fibrinogen: Lasernephelometrische Methode (in mg%)

	vor Lyse	post	24 h post
n	9	8	7
$\bar{x}$	329,4	285,8	383,6
s	126,3	99,9	57,7
max	529	409	455
min	149	127	301

Eine prozentuale Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche veranschaulicht die folgende Tabelle.

Tabelle 27: Katheterlyse mit Urokinase;
Fibrinogen: Lasernephelometrische Methode
Prozentuale Verteilung der Patienten

Wertebereich	vor Lyse	post	24 h post
200 - 450 mg% (Normbereich)	78	75	100
100 - 200 mg%	22	25	-
unter 100 mg%	-	-	-
Gesamt %	100	100	100

Die Lasernephelometrie bestätigt den bei den übrigen Gerinnungsparametern gefundenen milden Effekt der Urokinase auf das haemostaseologische System.

Tabelle 28: Systemische Lyse mit Streptokinase: Tabellarische Zusammenfassung aller Ergebnisse

Pat.	Quick (%)			PTT (s)			Thrombinzeit (s)			Fibrinogen-grav. (mg%)			Fibrinogen-CLAUSS (mg%)			Fibrinogen-Laser (mg%)					
	a	b	c	d	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c		
1	98	-	44	49	40	-	45	25	-	46	37	594	-	176	390	-	67	-	444	-	196
2	98	22	35	-	34	58	37	19	68	36	-	387	-	167	242	48	65	-	322	278	209
3	63	-	40	34	33	65	91	41	-	35	31	-	-	-	284	24	31	198	-	-	-
4	92	37	35	27	32	52	39	21	85	180	46	314	-	101	386	24	76	50	275	213	163
5	100	22	38	36	38	53	45	16	102	37	31	288	165	119	325	24	53	-	300	245	142
6	86	21	33	49	40	52	44	20	64	45	29	315	185	150	336	24	100	180	280	214	143
7	96	42	44	48	34	-	27	19	41	34	33	402	233	-	319	-	207	-	367	295	234
8	73	-	49	-	34	-	58	25	-	31	-	453	-	396	329	-	24	140	468	-	434
9	87	-	24	43	35	51	44	19	-	180	25	-	-	220	329	24	188	350	432	-	304
10	98	40	49	90	48	-	30	21	51	26	21	360	233	368	336	-	76	-	355	349	355
11	-	-	-	-	38	93	48	16	180	30	-	-	-	202	455	24	135	-	428	-	256
12	100	16	33	-	40	43	46	18	29	24	-	403	128	174	455	343	117	-	377	-	-
13	90	53	35	35	49	43	43	73	36	42	31	519	310	108	356	124	48	77	421	343	125
14	98	24	45	46	30	-	39	20	90	43	39	316	-	156	200	24	83	70	216	121	112

Bei Quick, Thrombinzeit und Fibrinogenbestimmung nach CLAUSS ging der Beobachtungszeitraum über 48 Stunden

nach Beginn der Therapie.

a = vor Lyse

b = 4 Stunden nach Beginn der Lyse

c = 24 Stunden nach Beginn der Lyse

d = 48 Stunden nach Beginn der Lyse

3. Systemische Lyse mit Streptokinase

Sämtliche ermittelten Werte sind der Tabelle 28 zu entnehmen.

3.1 Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ)

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind der Tabelle 29 zu entnehmen.

Tabelle 29: Systemische Lyse mit Streptokinase;
Thromboplastinzeit nach Quick (in %)

	vor Lyse	4 h post	24 h post	48 h post
n	13	9	13	10
$\bar{x}$	90,7	30,8	38,8	45,7
s	11,3	12,5	7,3	17,3
max	100	53	49	90
min	63	16	24	27

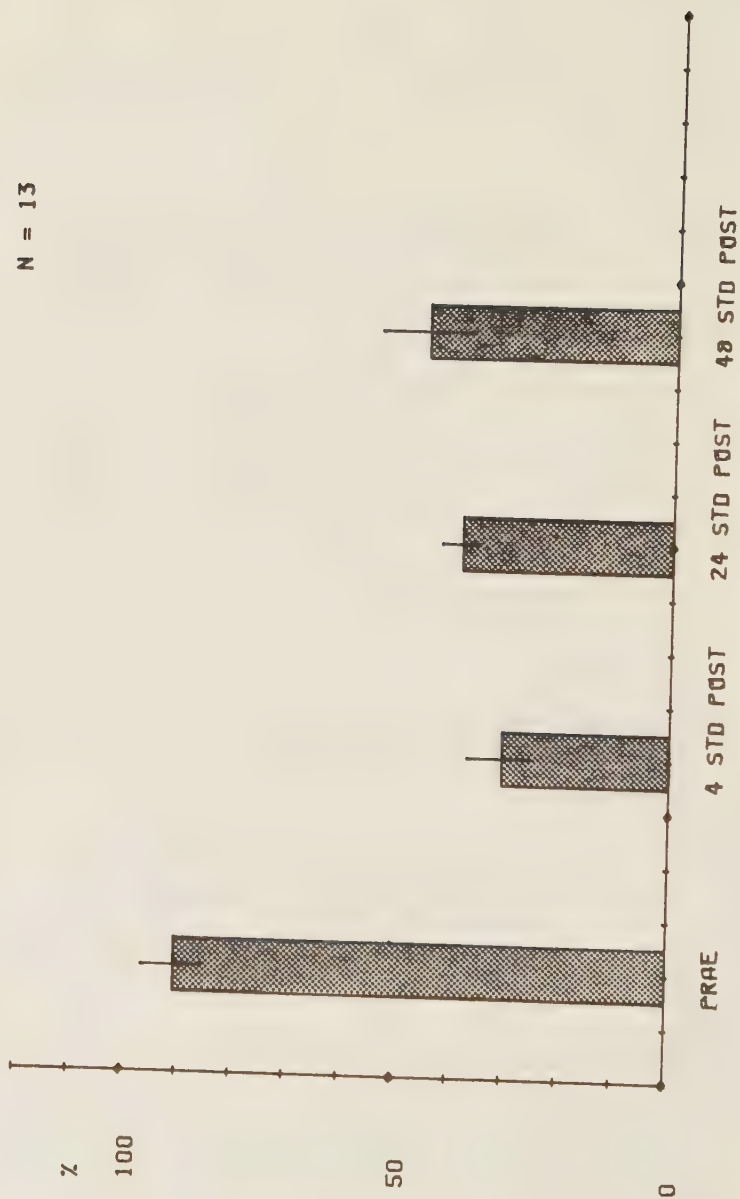
Die folgende Tabelle soll die prozentuale Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche veranschaulichen.

Tabelle 30: Systemische Lyse mit Streptokinase;
Thromboplastinzeit nach Quick
Prozentuale Verteilung der Patienten

Wertebereich	vor Lyse	4 h post	24 h post	48 h post
100 - 70 % (Normbereich)	92	-	-	10
69 - 50 %	8	11	-	-
49 - 30 %	-	33	92	80
unter 30 %	-	56	8	10
Gesamt %	100	100	100	100

Abb. 12:

* QUICKWERT NACH SYSTEMISCHER LYSE



Wir sehen, daß bereits 4 Stunden nach Therapiebeginn (bei Zufuhr von mehreren hunderttausend Einheiten Streptokinase) etwa 90 % der Patienten unterhalb eines Wertes von 50 % liegen. Allein 56 % erreichen einen Quick-Wert unter 30 %. Bei weitergeführter Therapie liegen über 90 % der Patienten 24 Stunden nach Beginn der Behandlung im Bereich zwischen 30 % und 50 %. Die systemische Lyse mit Streptokinase zeigt bei der Thromboplastinzeit nach Quick eine doch recht deutliche Alteration des Gerinnungssystems.

(Siehe auch Abb. 12)

3.2 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 31: Systemische Lyse mit Streptokinase;
Partielle Thromboplastinzeit (in s)

	vor Lyse	4 h post	24 h post
n	14	9	14
$\bar{x}$	37,5	56,7	45,4
s	5,6	15,2	15,1
max	49	93	91
min	30	43	27

Die folgende Tabelle veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche.

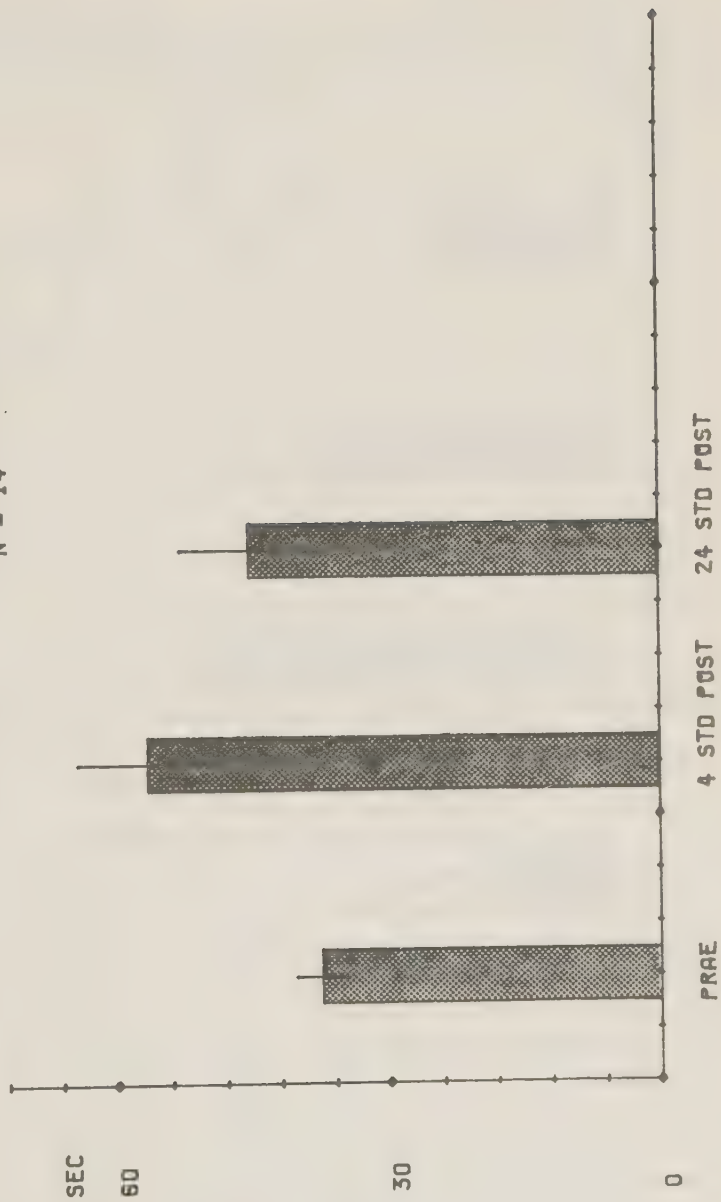
Tabelle 32: Systemische Lyse mit Streptokinase;
Partielle Thromboplastinzeit
Prozentuale Verteilung der Patienten

Wertebereich	vor Lyse	4 h post	24 h post
25 - 38 s (Normbereich)	64	-	22
39 - 50 s	36	22	64
51 - 70 s	-	67	7
über 70 s	-	11	7
Gesamt %	100	100	100

Auch bei der PTT sehen wir bei den 4 h-Werten eine deutliche Erhöhung (ca. 80 % der Patienten über 50 s), bevor sich die Werte 24 Stunden nach Therapiebeginn etwas stabilisieren (nur noch 14 % der Patienten über 50 s).
(Siehe auch Abb. 13)

Abb. 13:
PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT NACH SYSTEMISCHER LYSE

N = 14



3.3 Thrombinzeit (PTZ)

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 33: Systemische Lyse mit Streptokinase;
Thrombinzeit (in s)

	vor Lyse	4 h post	24 h post	48 h post
n	14	10	14	10
$\bar{x}$	25,2	74,6	56,4	32,3
s	15,1	44,2	52,8	7,1
max	73	180	180	46
min	16	29	24	21

Die folgende Tabelle zeigt eine prozentuale Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche.

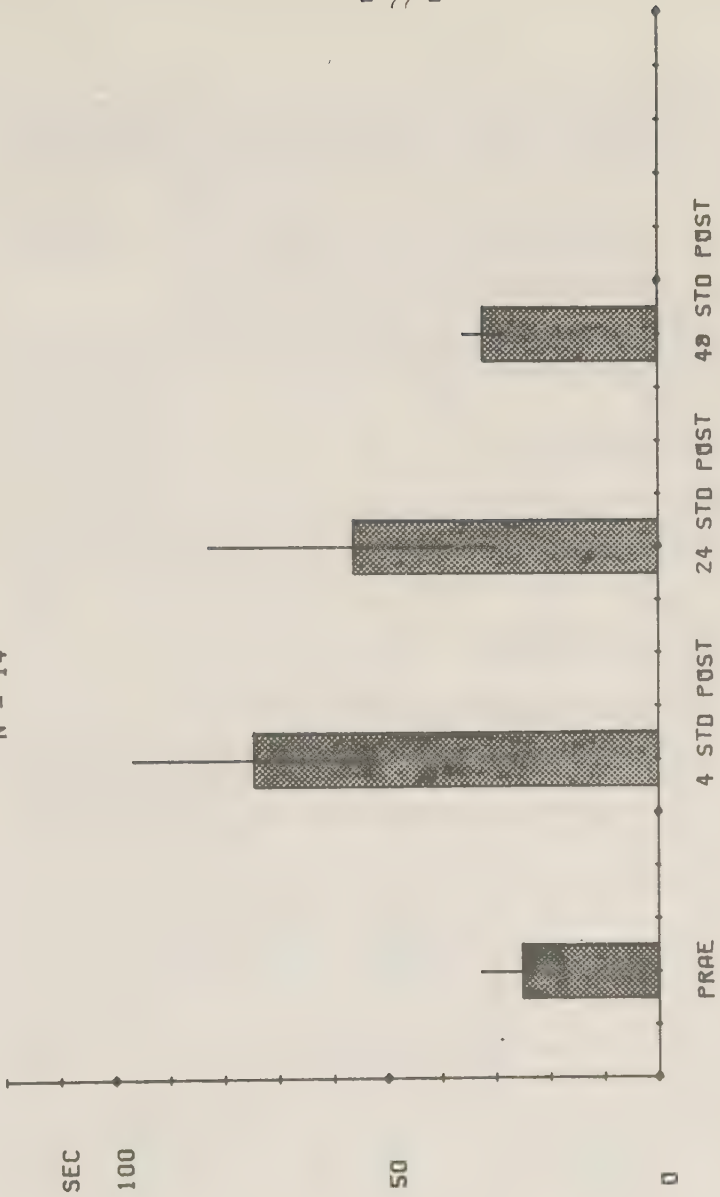
Tabelle 34: Systemische Lyse mit Streptokinase;
Thrombinzeit
Prozentuale Verteilung der Patienten

Wertebereich	vor Lyse	4 h post	24 h post	48 h post
17 - 24 s (Normbereich)	71	-	7	10
25 - 40 s	14	20	50	80
41 - 110 s	7	70	29	10
über 110 s	7	10	14	-
Gesamt %	100	100	100	100

Abb. 14:
THROMBINZEIT NACH SYSTEMISCHER LYSE

*

N = 14



Die Thrombinzeit - ein wichtiges Maß für die entstandenen Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte - deutet bereits nach 4stündiger Therapie auf eine sehr ausgeprägte fibrinolytische Aktivität hin. 70 % der Patienten liegen in einem therapeutischen Bereich (40 - 110 s), weitere 10 % sogar darüber (bis 180 s und mehr).

Auch die Thrombinzeit zeigt 24 Stunden nach Beginn der Behandlung eine Stabilisierung; allerdings liegen immer noch 43 % der Patienten im Bereich zwischen 40 s und 110 s oder darüber.

(Siehe auch Abb. 14)

Die Beeinflussung des fibrinolytischen Systems bei der systemischen Lyse wird an anderer Stelle besprochen.

3.4 Fibrinogenspiegel

3.4.1 Gravimetrische Methode

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 35: Systemische Lyse mit Streptokinase;
Fibrinogen: Gravimetrische Methode (in mg%)

	vor Lyse	4 h post	24 h post
n	11	6	12
$\bar{x}$	395,5	209,0	194,8
s	95,1	63,9	94,5
max	594	310	396
min	288	128	101

Die folgende Tabelle veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche.

Tabelle 36: Systemische Lyse mit Streptokinase;
Fibrinogen: Gravimetrische Methode
Prozentuale Verteilung der Patienten

Wertebereich	vor Lyse	4 h post	24 h post
200 - 400 mg% (Normbereich)	100	50	33
100 - 200 mg%	-	50	67
unter 100 mg%	-	-	-
Gesamt %	100	100	100

Die gravimetrisch bestimmten Fibrinogenwerte zeigen bereits 4 Stunden nach Therapiebeginn eine massive Fibrinogenolyse an. Werte unter 100 mg% werden jedoch nicht erreicht.

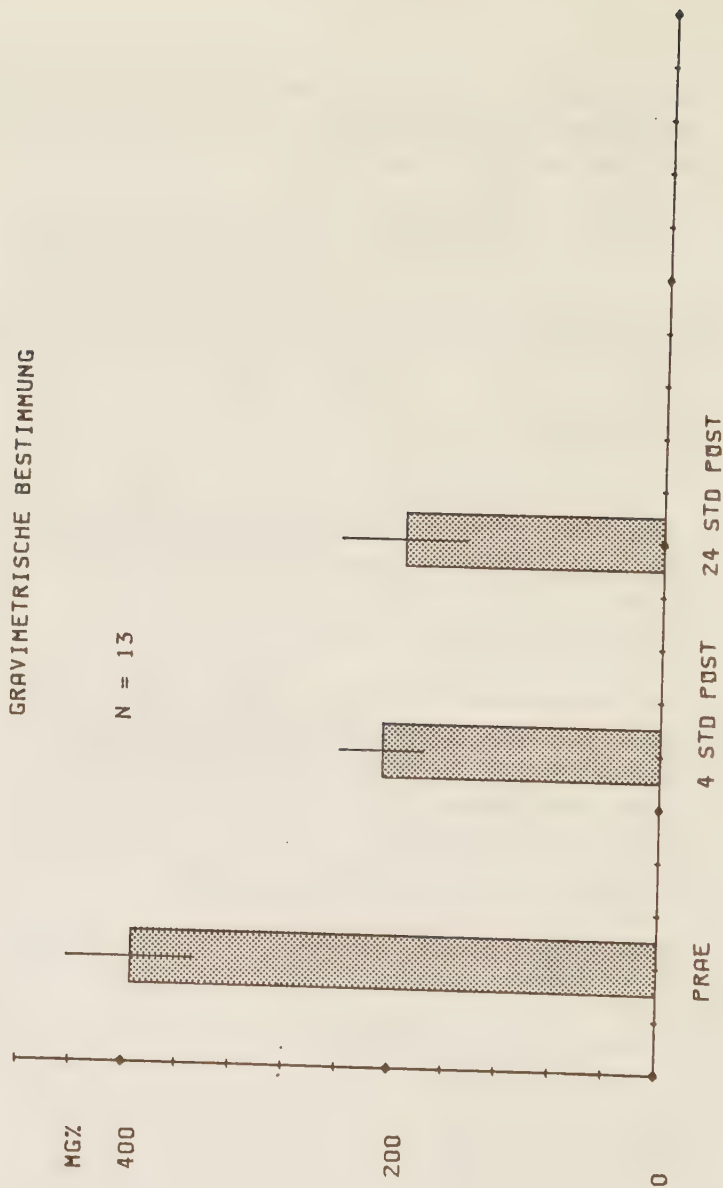
(Siehe auch Abb. 15)

Abb. 15:

FIBRINOGENSPIEGEL NACH SYSTEMISCHER LYSE

GRAVIMETRISCHE BESTIMMUNG

N = 13



3.4.2 Methode nach CLAUSS

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 37: Systemische Lyse mit Streptokinase;
Fibrinogen: Methode nach CLAUSS (in mg%)

	vor Lyse	4 h post	24 h post	48 h post
n	14	10	14	7
$\bar{x}$	338,0	68,3	90,7	152,1
s	70,5	10,1	54,6	104,0
max	455	343	207	350
min	200	24	24	50

Die folgende Tabelle veranschaulicht eine prozentuale Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche.

Tabelle 38: Systemische Lyse mit Streptokinase;
Fibrinogen: Methode nach CLAUSS
Prozentuale Verteilung der Patienten

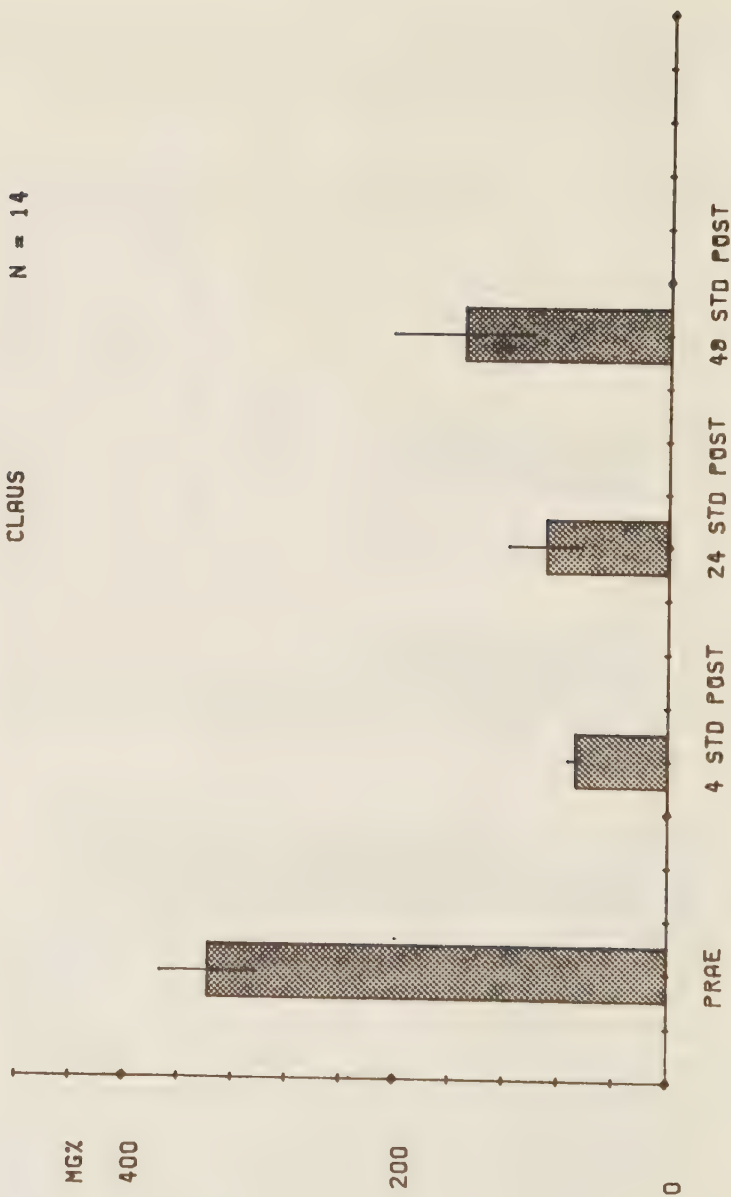
Wertebereich	vor Lyse	4 h post	24 h post	48 h post
180 - 350 mg% (Normbereich)	100	10	15	43
100 - 180 mg%	-	10	21	14
100 - 50 mg%	-	-	43	43
unter 50 mg%	-	80	21	-
Gesamt %	100	100	100	100

Abb. 16:

* FIBRINOGENSPIEGEL NACH SYSTEMISCHER LYSE

CLAUS

N = 14



Wie schon bei der Katheterlyse, erweist sich die Methode nach CLAUSS auch bei der systemischen Lyse als ein unbrauchbarer Parameter zur Kontrolle der Streptokinase-therapie. 4 Stunden nach Beginn der Behandlung fallen 80 % der Patienten in Wertebereiche ab, die zu einem großen Teil nicht mehr meßbar sind.

(Siehe auch Abb. 16)

3.4.3 Lasernephelometrische Methode

Die jeweiligen Fallzahlen (n), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Maximalwerte (max) und Minimalwerte (min) sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 39: Systemische Lyse mit Streptokinase;
Fibrinogen: Lasernephelometrische Methode (in mg%)

	vor Lyse	4 h post	24 h post
n	13	8	12
$\bar{x}$	360,4	257,3	222,8
s	77,5	75,8	99,6
max	468	349	434
min	216	121	112

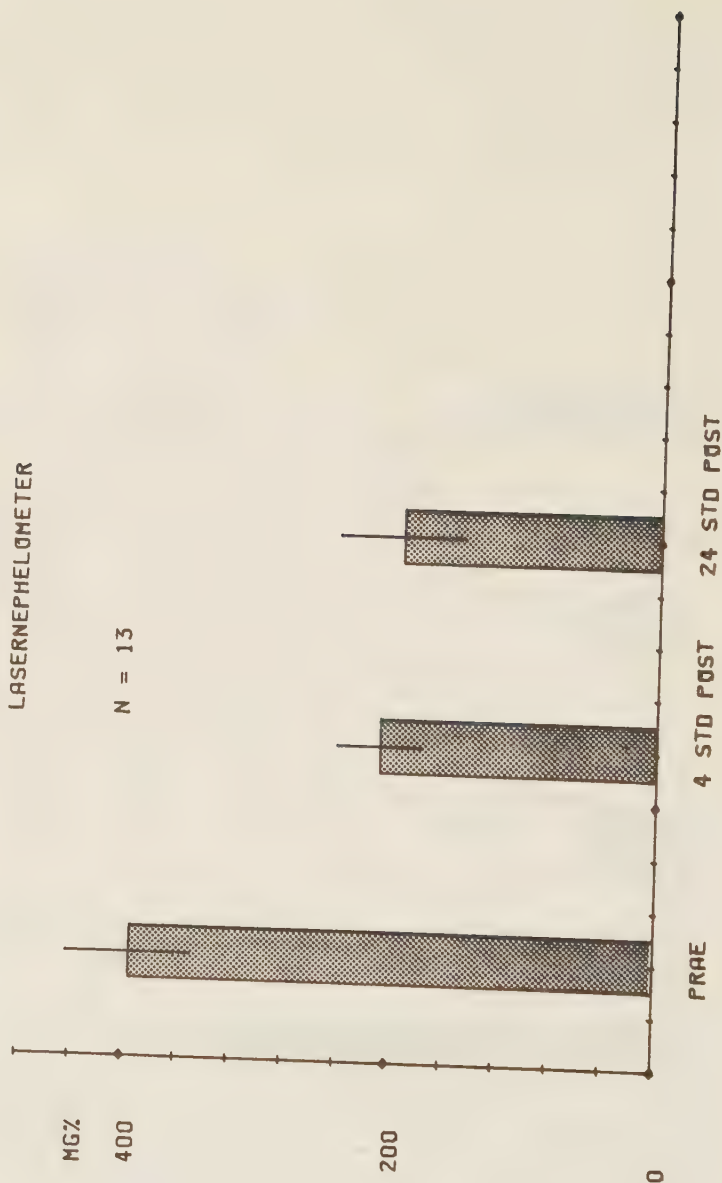
Die folgende Tabelle zeigt eine prozentuale Verteilung der Patienten auf verschiedene, willkürlich gewählte Wertebereiche.

Tabelle 40: Systemische Lyse mit Streptokinase;
Fibrinogen: Lasernephelometrische Methode
Prozentuale Verteilung der Patienten

Wertebereich	vor Lyse	4 h post	24 h post
200 - 450 mg% (Normbereich)	100	88	50
100 - 200 mg%	-	12	50
unter 100 mg%	-	-	-
Gesamt %	100	100	100

Abb. 17:
FIBRINOGENSPIEGEL NACH SYSTEMISCHER LYSE
LASERNEPHELOMETER

*



Im Gegensatz zur gravimetrischen Methode zeigt das Lasernephelometer erst 24 Stunden nach Therapiebeginn einen deutlichen Abfall der Werte an. Ein Abfall des Fibrinogens unter 100 mg% wird nicht gemessen.

(Siehe auch Abb. 17)

Ein Methodenvergleich der Fibrinogenbestimmung wurde bereits in IV.1.1.4 d durchgeführt.

Auf detaillierte Berechnungen (z. B. Korrelation zu Alter, Streptokinase-Resistenztest usw.) wurde wegen der beschränkten Fallzahl verzichtet.

Systemische Lysen mit Urokinase wurden nicht durchgeführt.

V. DISKUSSION

1. Katheterlyse mit Streptokinase

1.1 Verhalten der Gerinnungsparameter

Untersucht wurden die Parameter Thromboplastinzeit nach Quick, Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombinzeit und Fibrinogen.

Wichtig zur Überwachung der Streptokinasetherapie ist vor allem die Thrombinzeit, die ein gutes Maß für die durch Fibrino- und Fibrinogenolyse entstandenen Spaltprodukte darstellt.

Bei etwa einem Drittel aller Patienten blieb die Thrombinzeit unmittelbar im Anschluß an die Behandlung im Normbereich, während sie sich bei etwa einem weiteren Drittel auf Bereiche zwischen 40 s und 110 s erhöhte. Bereits 24 Stunden nach Therapie hatte die Thrombinzeit bei ca. 50 % der Patienten den Normbereich wieder erreicht, nur bei 7 % war die PTZ auf über 40 s erhöht (max = 48 s).

Ein ähnliches Verhalten fanden wir bei den anderen Gerinnungsparametern, die niemals in derart kritische Bereiche abfielen, daß eine bedrohliche klinische Situation entstanden wäre.

Bereits nach 24 Stunden war bei allen untersuchten Parametern entweder eine Normalisierung oder zumindest eine starke Tendenz in diese Richtung vorhanden. Wir können also feststellen, daß die niedrig dosierte lokale Thrombolyse lediglich eine flüchtige Alteration des haemostaseologischen Gleichgewichts bewirkt. Die geringe Zahl der beobachteten klinischen Symptome bestätigt diese Beobachtungen. Nur in ganz seltenen Fällen kam es zu kleineren Blutungen aus der Punktionsstelle oder größeren Hämatomen im Bereich des Stichkanals. Ob ein Todesfall - wahrscheinlich infolge Dissektion

der Bauchaorta, deren Symptomatik 4 Stunden nach einer sonst komplikationslosen lokalen Thrombolyse begann - dem Eingriff angelastet werden muß, ist fraglich.

1.2 Korrelationen

Eine Korrelation der ermittelten Werte zur verwendeten Dosis läßt sich erkennen (Korrelationskoeffizient Thrombinzeit nach Lyse zu Dosis: $r = + 0,5$), vor allem bei Dosen über 100000 E Streptokinase. Eine Einteilung der Patienten in drei Dosisebenen und getrennte Berechnung von Quick-Wert, Thrombinzeit und gravimetrisch bestimmtem Fibrinogen in diesen Gruppen zeigt jedoch, daß die Beeinflussung der Gerinnungsparameter auch bei höheren Dosen (bis 210000 E Streptokinase) nur flüchtigen Charakter hat und nach 24 Stunden eine weitgehende Normalisierung der Werte eingetreten ist.

Eine gewisse Rolle scheint auch die Höhe des Streptokinase-Resistenztestes zu spielen. So finden wir bei Werten von 320000 E bis über 800000 E eine deutlich geringere Änderung der Gerinnungszeiten (PTZ: $\bar{x} = 21,8$ s; Quick: $\bar{x} = 75,9$ %) im Vergleich zu den Werten von Patienten im Bereich von 40000 E bis 80000 E (PTZ: $\bar{x} = 47,5$ s; Quick: $\bar{x} = 51,5$ %).

Eine auffallende Altersabhängigkeit ergibt sich nicht. (Korrelation der nach Lyse ermittelten Thrombinzeit-Werte zum jeweiligen Alter: $r = + 0,13$). Die Einteilung der Patienten in drei Altersgruppen zeigt, daß die posttherapeutischen Werte der Gruppe 3 (75 - 89 Jahre) nur geringfügig unterhalb der Werte von Gruppe 1 (32 - 64 Jahre) und Gruppe 2 (65 - 74 Jahre) liegen.

Der Vergleich der drei verschiedenen Bestimmungsmethoden des Fibrinogens bringt aufschlußreiche Ergebnisse. Die Methode nach CLAUSS - eine modifizierte Thrombinzeit-Bestimmung - weist eine enge Beziehung zur PTZ auf. Der Korrelationskoeffizient von $r = -0,7$ zeigt, daß der Abfall des Fibrinogens sehr gut mit dem Anstieg der Thrombinzeit korreliert. Außerdem gibt die Methode nach CLAUSS nach Therapie viel zu niedrige Werte an. Durch die lysebedingte hohe Zahl der Fibrinogenspaltprodukte fallen die Werte unmittelbar nach Lyse nicht selten in einen nicht mehr meßbaren Bereich ab.

Immunologische Methoden, wie die Lasernephelometrie, zeigen überhöhte Fibrinogenwerte an. Möglicherweise gehen immunologisch wirksame Spaltprodukte in die Messung ein.

Nach unseren Beobachtungen eignet sich deshalb nur die gravimetrische Methode zur Fibrinogenbestimmung bei Lyse-therapie. Sie scheint die genauesten Ergebnisse zu liefern. Eine ad-hoc-Bestimmung ist allerdings nicht möglich, da das ausgefallene Fibrinogen für die Zeit von 24 Stunden im Brutschrank getrocknet werden muß.

2. Katheterlyse mit Urokinase

Aufgrund unserer Untersuchungen könnten wir sagen, daß die Urokinase neben ihrer fehlenden Toxizität und Antigenität auch wegen ihres nur milden Effekts auf die Gerinnungsphysiologie ein sehr vielversprechendes thrombolytisches Agens (44) darstellt. Die beschränkte Fallzahl ($n = 10$) dürfte dies jedoch nur bis zu einem gewissen Grad zulassen. Es zeigte sich, daß die untersuchten Parameter unmittelbar nach Behandlung nahezu bei allen Patienten im Normbereich blieben.

Die Untersuchung umfaßte die gleichen Gerinnungsparameter wie bei der Katheterlyse mit Streptokinase.

Hinsichtlich der Kostenfrage von Urokinase können wir anmerken, daß der hohe Preis bei der niedrig dosierten thrombolytischen Therapie viel weniger ins Gewicht fällt als bei der systemischen Anwendung. Die Katheterlyse könnte also eine breitere Anwendung von Urokinase gewährleisten.

3. Systemische Lyse mit Streptokinase

Wegen der geringen Fallzahl ($n = 14$) wurde auf eine detaillierte Auswertung (z. B. Korrelation zu Streptokinase-Resistenztest, Alter usw.), wie sie bei der Katheterlyse durchgeführt wurde, verzichtet.

Unsere Ergebnisse bestätigen, daß die systemische Anwendung von Streptokinase (mehrere Millionen Einheiten Streptokinase) einen recht massiven Eingriff in das haemostaseologische Gleichgewicht bedeutet. So waren bereits 4 Stunden nach Beginn der Therapie die Werte bei einer großen Zahl der Patienten in niedrige Bereiche abgefallen (Quick-Wert bei 56 % der Patienten unter 30 %; Thrombinzeit bei 40 % über 70 s). Nach 24stündiger Behandlung stabilisierten sich die Werte geringfügig (bei fortlaufender Zufuhr von Streptokinase).

Wiederum als unbrauchbar erwies sich die Fibrinogenbestimmung mit der Methode nach CLAUSS. 4 Stunden nach Therapiebeginn fanden wir bei 80 % der Patienten nicht mehr meßbare Bereiche (unter 50 mg%).

Bedrohliche Blutungskomplikationen waren jedoch unter der Beachtung einer Vielzahl von Kontraindikationen (vergleiche Theoretischer Teil IV.2.3) nicht aufgetreten.

Eine Behandlung mit Urokinase wurde - nicht zuletzt wegen der enorm hohen Kosten - nicht durchgeführt.

4. Vergleich zwischen Katheterlyse und systemischer Lyse

(Siehe auch Abb. 18 und Abb. 19)

Hinsichtlich der Beeinflussung der Gerinnungsparameter zeigt die niedrig dosierte lokale Thrombolyse mit der Kathetermethode eindeutige Vorteile gegenüber der systemischen Applikation von Streptokinase. Während wir bei der Katheterlyse nur eine flüchtige Alteration und baldige Normalisierung des Gerinnungssystems beobachteten, fanden wir bei der hoch dosierten systemischen Anwendung einen recht massiven Eingriff in die Gerinnungsphysiologie (durchschnittlicher Quick-Wert unmittelbar nach Katheterlyse: $\bar{x} = 60,4 \%$, durchschnittlicher Quick-Wert 4 Stunden nach Beginn der systemischen Lyse: $\bar{x} = 30,8 \%$).

Darüber hinaus konnten wir die Vielzahl der Kontraindikationen, die eine systemische Therapie oft verbieten, bei der Katheterlyse weitgehend vernachlässigen bzw. auf ein Minimum reduzieren.

Bei Beachtung der Kontraindikationen wird die systemische thrombolytische Therapie eine gute Alternative in der Behandlung der arteriellen und venösen Verschlusskrankheit bleiben. Sie sollte sogar in noch breiterem Maße Allgemeingut werden.

Auf vergleichende Untersuchungen hinsichtlich der Spätergebnisse beider Lysemethoden muß an anderer Stelle eingegangen werden.

Abb. 18: * VERGLEICH KATHETERLYSE - SYSTEMISCHE LYSE

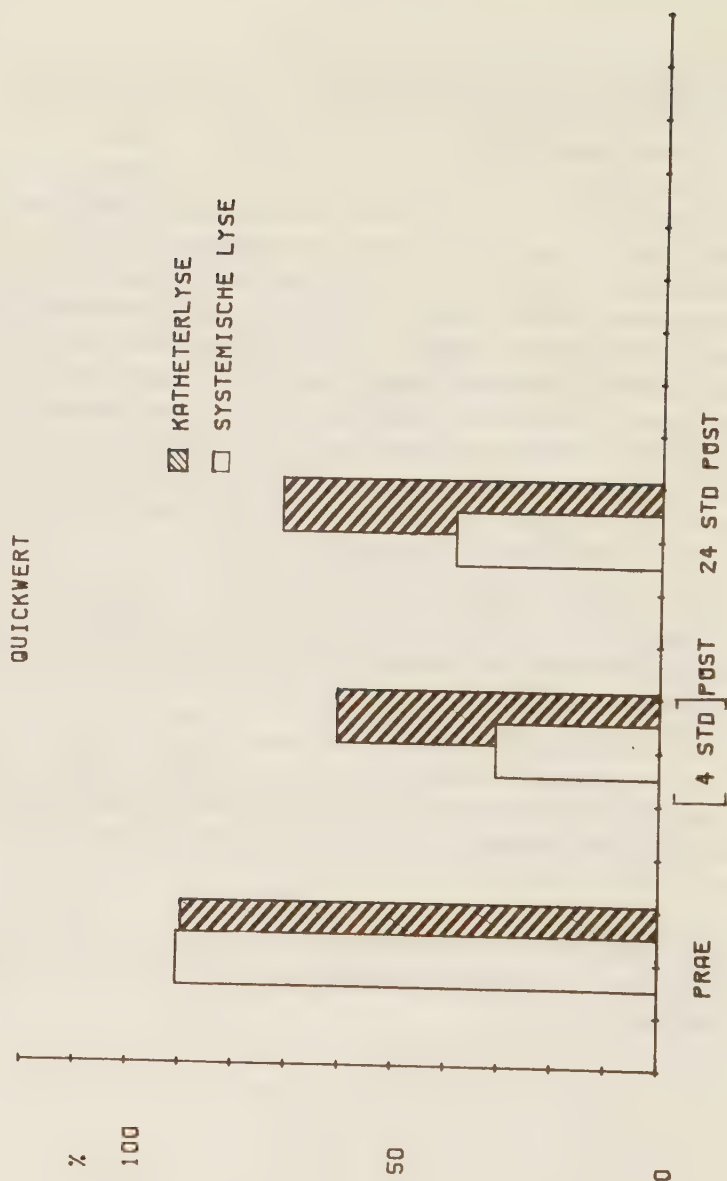


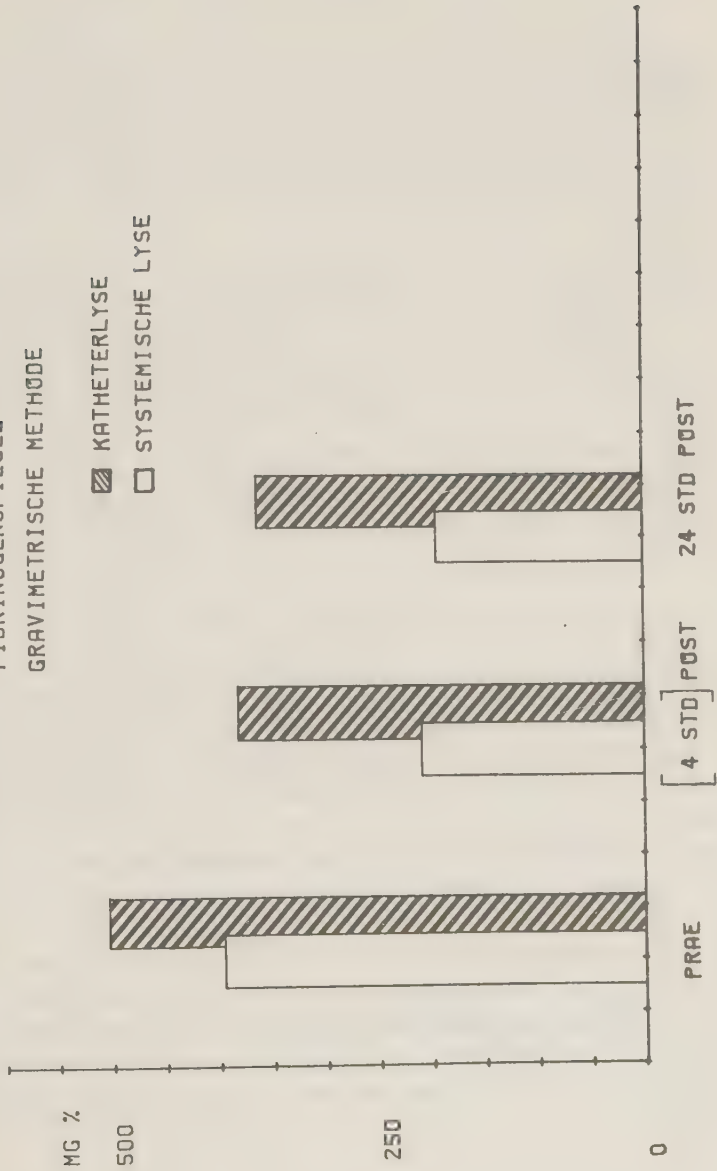
Abb. 19: * VERGLEICH KATHETERLYSE - SYSTEMISCHE LYSE

FIBRINOGENSPIEGEL

GRAVIMETRISCHE METHODE

▨ KATHETERLYSE

□ SYSTEMISCHE LYSE



VI. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG

Die hoch dosierte systemische Anwendung von Fibrinolyse-aktivatoren, wie Streptokinase und Urokinase, bedeutet immer einen massiven Eingriff in das haemostaseologische System. Hess und Mitarbeiter entwickelten in Anlehnung an die Katheterdilatationstechnik nach Dotter eine spezielle Methode der niedrig dosierten lokalen thrombolytischen Therapie.

Ziel der Arbeit war es, bei 70 Patienten die Beeinflussung der wichtigsten Gerinnungsparameter während dieser Therapie zu beobachten und zusätzliche Faktoren (z. B. Dosis) auf ihre Wirkung als Einflußgrößen zu untersuchen. Darüber hinaus wurden bei einer kleineren Fallzahl ($n = 14$) vergleichende Untersuchungen zur hoch dosierten systemischen Anwendung von Streptokinase durchgeführt.

10 Patienten wurden einer Katheterlyse mit Urokinase unterzogen.

Die Ergebnisse zeigen, daß bei der niedrig dosierten Katheterlyse nach Hess eine lediglich flüchtige Alteration des Gerinnungssystems vorliegt. Eine baldige Normalisierung bzw. Tendenz in diese Richtung ist zu erkennen.

Einflußgrößen, wie die verwendete Dosis und der Streptokinase-Resistenztest, zeigen eine gewisse Korrelation zu den ermittelten Werten. Eine Altersabhängigkeit zeigt sich als nicht gravierend, so daß die Katheterlyse auch bei hochbetagten Patienten nicht kontraindiziert ist.

Bei der systemischen Lyse mit Streptokinase kann eine deutliche Beeinflussung der haemostaseologischen Parameter bestätigt werden. Unter Beachtung aller Kontraindikationen wird sie aber weiterhin eine gute Alternative in der Behandlung der arteriellen und venösen Verschußkrankheit bleiben.

Der äußerst diskrete gerinnungsphysiologisch wirksame Effekt von Urokinase bei der niedrig dosierten Katheterlyse deutet auf ein weiteres Positivum dieser fibrinolytischen Substanz hin, dürfte bei der beschränkten Fallzahl aber nur bedingt aussagekräftig sein. Zumindest sollte sich durch die verhältnismäßig niedrige Zahl der verwendeten Einheiten mit Hilfe der Katheterlyse eine breitere Anwendung von Urokinase verwirklichen lassen.

Ein Vergleich von drei Bestimmungsmethoden des Fibrinogens macht deutlich, daß die Methode nach CLAUSS zur Überwachung einer Lysetherapie ungeeignet und die Lasernephelometrie nur bedingt aussagekräftig ist, so daß nur die gravimetrische Methode empfohlen werden kann.

Bei der Katheterlyse genügt ein prätherapeutisches Screening der üblicherweise bestimmten Gerinnungsparameter, wie Quick, PTT und Thrombinzeit. Auf eine posttherapeutische Kontrolle dieser Parameter könnte gar verzichtet werden (nicht bei der systemischen Lyse).

Die lokale Katheterlyse nach Hess darf als eine ernsthafte Alternative in der Behandlung der arteriellen und venösen Verschußkrankheit angesehen werden. Auf die Erfolge und Spätergebnisse dieser Therapie muß an anderer Stelle eingegangen werden.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Abdulla, W.; Frey, R.; Witzke, G.: Bluttransfusion und Blutgerinnung. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart - New York 1979
- (2) Aber, C. P.; Bass, N. M.; Berry, C. C. et al.: Streptokinase in acute myocardial infarction: a controlled multicentre study in the United Kingdom. Brit. Med. J. 1976, 2 pp 1100 - 1104
- (3) Alkjaersig, N.; Fletcher, A. P.; Sherry, S.: The mechanism of clot dissolution by plasmin. J. Clin. Invest. 38 (1959) 7 pp 1086 - 1095
- (4) Andrassy, K.; Ritz, E.: Biochemie und klinische Bedeutung von Urokinase. Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), pp 1015 - 1020
- (5) Astrup, T.: Fibrinolysis: an overview.
Aus: Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis, Vol. 3 ed. by J. F. Davidson, R. M. Rowan et al. Raven Press, New York, 1978
- (6) Behringwerke: Thrombolytische Therapie mit Streptase^R. April 1980/16
- (7) Behringwerke: Großer Gerinnungsstatus. Gerinnungsdiagnostik in Klinik, Labor und Praxis. 1979
- (8) Bernik, M.; Kwaan, H.: Origin of fibrinolytic activity in cultures of the human kidney. J. Lab. Clin. Med. 70 (1967) 650

- (9) Dembski, J.; Zeitler, E.: Selective arterial clot lysis with angiography catheter.
Aus: Zeitler, E.; Grüntzig, A.: Percutaneous vascular recanalization.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1978
- (10) Deutsch, E.; Niessner, H.: Nebenwirkungen der fibrinolytischen Therapie. Persönliche Mitteilung
- (11) Dotter, C. T.; Judkins, M. P.: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a technique and preliminary report of its application. Circulation 30 (1964) 654
- (12) Dotter, C. T.; Roesch, J. et al.: Transluminal iliac artery dilatation. Nonsurgical catheter treatment of atheromateous narrowing. J. Americ. med. Ass. 230 (1974) 117
- (13) Dotter, C. T.; Roesch, J.; Seaman, A. J.: Selective clot lysis with low-dose streptokinase. Radiology 1974, 111 pp 31 - 37
- (14) Ehringer, H.; Fischer, M.: Erfolgreiche thrombolytische Therapie bei subakuten arteriellen Thrombosen. Med. Welt 32, 1968, pp 1726 - 1731
- (15) Eie, H.; Ro, J.; Amundsen, E.: Combined thrombolytic and Dotter treatment in arterial occlusive disease. J. Oslo Hospital 22 (1972) 141
- (16) Ernst, S.: Thrombolytische Behandlung des älteren venösen Gefäßverschlusses. Unfallheilkunde 79 (1976) pp 75 - 76

- (17) European working party: Streptokinase in Recent Myocardial Infarction: A controlled Multicentre Trial. Brit. Med. J. (1971) 3 pp 325 - 331
- (18) Farlane, Mac. R.; Pilling, J.: Fibrinolytic activity in normal urine. Nature (Lond.) 159 (1947) 779
- (19) Forbes, C. D.; Lowe, G. D. O.; Prentice, C. R. M.: Thrombolytic Therapy - Indications, Advantages, Disadvantages. Angiology 29 (1978) pp 783 - 790
- (20) Gottlob, R.; Blümel, G.: Der Einfluß der vier Thrombenalter auf die Lysierbarkeit mit Streptokinase. Med. Welt 48, 1968, pp 2627 - 2643
- (21) Grüntzig, A.: Die perkutane, transluminale Rekanalisation chronischer Arterienverschlüsse mit einer neuen Dilatationstechnik. Witzstrock, Baden-Baden - Köln - New York 1977
- (22) Harper, H.; Löffler, G.: Physiologische Chemie. Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1975
- (23) Heimbürger, N.; Trobisch, H.: Blutgerinnung und Fibrinolyse. Angew. Chemie 83 (1971) 3 pp 89 - 120
- (24) Heimbürger, N.; Schwick, H. G.: Beitrag zur Charakterisierung des durch Streptokinase induzierten Aktivators. Arzneim. Forschg. (Drug Research) 21 (1971) pp 1439 - 1443
- (25) Heinrich, F.: Streptokinase-Therapie bei chronischer arterieller Verschußkrankheit. Ergebnisse einer multizentrischen Studie. Die Med. Verl.-Ges. Marburg (1975)

- (26) Heinrich, F.: Erkennung und Behandlung akuter Notfälle in der Praxis: Venenthrombose - Lungenembolie. Therapiewoche 26 (1976) 21 pp 3440 - 3449
- (27) Hess, H.: 18 Jahre thrombolytische Therapie mit Streptokinase. Münch. med. Wschr. 122 (1980) 48
- (28) Hess, H.; Mietaschk, A.; Ingrisch, H.: Niedrig dosierte thrombolytische Therapie zur Wiederherstellung der Strombahn bei arteriellen Verschlüssen. Dtsch. med. Wschr. 105 (1980) pp 787 - 791
- (29) Hess, H.: Thrombolytische Therapie. Schattauer, Stuttgart 1967
- (30) Hess, H.: Fibrinolytische Differentialtherapie peripherer arterieller Verschlüsse. Persönliche Mitteilung
- (31) Hiemeyer, V.; Rasche, H.: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Urokinase und Streptokinase im Tierversuch. Thrombosis and diathesis haemorrhagica 17, 1967
- (32) Jaenecke, J.: Antikoagulantien und Fibrinolysetherapie. 2. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart, 1976
- (33) Johnson, A. J.; Mc Carty: The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusion of streptokinase. J. clin. Invest. 38 (1959) 1627
- (34) Koller, F.: Zur Physiologie der Fibrinolyse. Aus: Hiemeyer, V.: Therapeut. und experim. Fibrinolyse. Schattauer, Stuttgart, 1969, pp 1 - 7

- (35) Kriessmann, A.; Wirtzfeld, A.; Weis, G.: Erfolgreiche Langzeit-Fibrinolyse bei subchronischer Thrombose der Vena axillaris. Med. Klinik 66 (1971) 36 pp 1198 - 1204
- (36) Martin, M.; Schoop, W.; Zeitler, E.: Thrombolyse bei chronischer Arteriopathie. Akt. Probleme in der Angiologie, 8 (1970)
- (37) Martin, M.; Zeitler, E.: Percutaneous transluminal recanalization (PTR) and fibrinolysis: Fibrinolytic treatment of femoral reocclusions subsequent to PTR procedures.
Aus: Zeitler, E.; Grüntzig, A.: Percutaneous vascular recanalization. Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1978
- (38) Martin, M.; Schoop, W.; Zeitler, E.: Frische arterielle Verschlüsse als Komplikation der Infusionsbehandlung mit Streptokinase. Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) pp 1240 - 1244
- (39) Müller-Faßbender, H.; Hess, H.: Percutaneous transluminal recanalization combined with fibrinolysis.
Aus: Zeitler, E.; Grüntzig, A.: Percutaneous vascular recanalization.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1978
- (40) Müller-Faßbender, H.; Hess, H.: Spätlysebehandlung chronischer arterieller Verschlüsse. Münch. med. Wschr. 117 (1975) 1461
- (41) Forstmann, W.: Ein neuer Korsett-Ballon-Katheter zur transluminalen Rekanalisation nach Dotter unter besonderer Berücksichtigung von Obliterationen an den Beckenarterien. Radiol. diagn. 14 (1973) 239

- (42) Porter, J. M.; Seaman, A. J.; Common, H. H. et al:
Comparison of Heparin and Streptokinase in the Treatment of Venous Thrombosis. Am. Surgeon 4 (1975) 9
pp 511 - 519
- (43) Praetorius, F.: Akutes Cor pulmonale durch Thrombo-
embolie. Diagn. u. Intensivther. 3 (1977) pp 13 - 18
- (44) Prentice, C. R. M.: The effect of Urokinase on the
coagulation system.
Aus: Paoletti, R.; Sherry, S.: Thrombosis and Urokinase.
Acad. Press Inc. London 1977
- (45) Rentrop, P.; Blanke, H.; Köstering, H.; Karsch, K. R.:
Intrakoronare Streptokinaseapplikation bei akutem
Infarkt und instabiler Angina pectoris. Dtsch. med.
Wschr. 105 (1980) 221
- (46) Roesch, J.; Dotter, C. T.; Seaman, A. J.: Healing of
deep venous thrombosis: Venographic findings in a
randomized study comparing streptokinase and heparin.
Am. J. Roentgenol. 127 (1976) pp 553 - 558
- (47) Rossolleck, H.: Lyse von humanen Blutgerinnseln im
Reagenzglas. Klin. Wschr. 39 (1961) 440
- (48) Schmutzler, R.; Gottlob, R.: Ist die Theorie einer
Plasminogenaktivierung im und am Thrombus noch haltbar?
Aus: Hess, H.: Thrombolytische Therapie.
Schattauer, Stuttgart, 1967
- (49) Schmutzler, R.; Heckner, F.; Körtge, P. et al: Zur
thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarkts.
Dtsch. med. Wschr. 91 (1966) 13 pp 581 - 587

- (50) Schmutzler, R.: Indikationen und Erfolgsaussichten bei der Behandlung von tiefen Venenthrombosen mit Fibrinolytika und Antikoagulantien unter besonderer Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Komplikationen. Therapiewoche 26 (1976) 15 pp 2397 - 2404
- (51) Schmutzler, R.: Therapie der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose mit Streptokinase. Med. Welt 27 (1976) 25 pp 1248 - 1250
- (52) Schmutzler, R.: Wie kommt die Thrombolyse in vitro und in vivo durch Streptokinase zustande?
Aus: Hess, H.: Thrombolytische Therapie.
Schattauer, Stuttgart, 1967
- (53) Schoop, W.; Martin, M.; Zeitler, E.: Thrombolytische Therapie bei chronischer okklusiver Arteriopathie. Verh. d. dtsh. Ges. f. Kreislaufforschg. 34 (1968) 287 pp 346 - 351
- (54) Schoop, W.; Martin, M.; Zeitler, E.: Beseitigung von Stenosen in Extremitätenarterien durch intravenöse Streptokinasetherapie. Dtsch. med. Wschr. 35 (1968) pp 1629 - 1633
- (55) Schoop, W.; Martin, M.; Zeitler, E.: Beseitigung alter Arterienverschlüsse durch intravenöse Streptokinase Infusion. Dtsch. med. Wschr. Nov. 1968, pp 2321 - 2324
- (56) Schwick, H. G.; Heimbürger, N.: Biochemie der Fibrinolyse.
Aus: Therapeut. und experim. Fibrinolyse.
Schattauer, Stuttgart, 1969
- (57) Sherry, S.; Fletcher, A. P.; Alkjaersig, N.: Fibrinolysis and Fibrinolytic Activity in Man. Physiol. Reviews 39 (1959) pp 343 - 382

- (58) Sherry, S.: Therapeutic thrombolysis: past, present and future.
Aus: Paoletti, R.; Sherry, S.: Thrombosis and urokinase.
Acad. Press Inc. London 1977
- (59) Sobbe, A.; Martin, M.; Trübestein, G.: Besondere Aspekte der transluminalen Katheterrekanalisation und ihrer Rezidivbehandlung. Fortschr. Röntgenstr. 118 (1973) 682
- (60) Som, P.; Rhodes, B.; Bell, W.: Radiolabeled streptokinase and urokinase and their comparative biodistribution. Thromb. Res. 6 (1975) 247
- (61) Späth, G.: Intensiv-Medizin; Die akute Lungenembolie. Münch. Med. Wschr. 114 (1972) 39 pp 1673 - 1680
- (62) Tillet, W. S.; Garner, R. L.: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J. exp. Med. 58, (1933) 485
- (63) Tilsner, V.; Johannes, E. et al.: Thrombolytische Therapie bei älteren venösen Gefäßverschlüssen. Med. Klinik 67 (1972) 1 pp 16 - 19
- (64) Warner, W. L.; Frazer, H.; Maloy, J.: Streptokinase-Therapie bei Venenthrombosen. Die gelben Hefte 15 (1975) pp 14 - 20
- (65) Woitinas, F.: Wann ist die fibrinolytische Therapie angezeigt? Med. Klinik 75 (1980) 3 pp 98 - 107
- (66) Zeitler, E.: Drug treatment before and after percutaneous transluminal recanalization (PTR).
Aus: Zeitler, E.; Grüntzig, A.: Percutaneous vascular recanalization.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1978

- (67) Zeitler, E.; Schoop, W.; Schmidtke, I. et al.:
Ergebnisse der Katheterbehandlung (Dotter-Technik)
arterieller Obliterationen an den unteren Extremitäten. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 78 (1972) 2

LEBENS LAUF

Am 18. 1. 1957 wurde ich als Sohn des Zimmerpoliers Ludwig Engstler und seiner Frau Paulina, geb. Schütz, in Eggenthal, Kreis Ostallgäu, geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Eggenthal von 1963 bis 1967 trat ich in das Bischöfliche Studienseminar St. Magnus in Kempten ein und war dort Schüler des staatlichen Carl-von-Linde-Gymnasiums. 1976 bestand ich an dieser Schule die Abiturprüfung.

Von Juli 1976 bis April 1977 leistete ich einen Teil des Grundwehrdienstes bei der Bundeswehr als Sanitäter ab.

Die Zulassung zum Medizinstudium erhielt ich zum Sommersemester 1977 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Hier legte ich 1979 die Ärztliche Vorprüfung, 1980 den Ersten Abschnitt und 1982 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Ab Juni 1980 führte ich die experimentellen Untersuchungen zur Doktorarbeit durch.

Die Ausbildung im Rahmen des Praktischen Jahres (Chirurgie - Pädiatrie - Innere Medizin) erhielt ich von April 1982 bis März 1983 in den Anstalten des Krankenhauszweckverbandes Augsburg.

